

Extreme Hämodilution mit Gelatinelösungen Grenzen und Adaptationsmechanismen

Ludger Sunder-Plassmann

1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548328_0017

AUS DEM INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE CHIRURGIE
(Prof. Dr. W. Brendel)
AN DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(Prof. Dr. Dr. h. c. R. Zenker)

EXTREME HÄMODILUTION MIT GELATINELÖSUNGEN
GRENZEN UND ADAPTATIONSMECHANISMEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ludger Sunder-Plassmann
aus Münster Westf.

München 1970

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: P.D. Dr. K. Meßmer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Brendel

Dekan: Prof. Dr. E. Kraft

Tag der mündlichen Prüfung: 28.7.1970



Meinen geduldigen Eltern
in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	3
B. Methodik	4
a) Allgemeine Vorbemerkungen	4
b) Operative Vorbereitung	4
c) Technik der Hämodilution	5
d) Postoperative Beobachtung	5
e) Messungen	5
f) Berechnungen	7
g) Physikochemische Charakterisierung der verwendeten Ersatz- lösungen	8
h) Gruppeneinteilung	10
C. Ergebnisse	11
I. Toleranzgrenze vermindelter Erythrocytenkonzentration bei isovolämischem Blutersatz mit Gelatinelösung	11
II. Akute, extreme Hämodilution bei isovolämischem Blutersatz durch verschiedene Gelatinelösungen	
1. Verdünnungseffekt der verwendeten Lösungen	13
2. Überleben akuter extremer Hämodilution	16
3. Veränderungen der Hämodynamik	17
4. Verhalten der Blutgase und O_2 -Transportkapazität	27
5. Auswirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt	30
6. Veränderungen der Serumelektrolytkonzentrationen und Serumsmolarität	33
III. Akute extreme Hämodilution bei hypervolämischem Ersatz der entzogenen Blutmenge durch HAEMACCEL Lösung	36
1. Veränderungen der Hämodynamik	39
2. Veränderungen des Säure-Basen-Status	39

	Seite
D. Diskussion	42
I. Toleranzgrenze erythrocytenfreien Bluteratzes	42
1. Kristalloidlösungen	42
2. Kolloidale Lösungen	43
II. Die Bedeutung des Intravasalvolumens während akuter extremer Hämodilution	45
III. Entstehungsmechanismus und Konsequenzen der Hypovolämie bei isovolämischer Hämodilution mit Gelatinelösungen	46
1. Diuresesteigerung	47
2. Transkapilläre Filtration	48
a) Gefäßwandpermeabilität	48
b) Filtrationsdruck	48
IV. Die Adaptationsmechanismen während akuter extremer Hämodilution unter normo- und hypovolämischen Bedingungen	51
1. Bedeutung und Mechanismus der Herzzeitvolumen-Steigerung	51
V. Verhalten der O_2 -Transportkapazität während akuter Hämodilution	67
VI. Veränderungen der Sauerstoffaufnahme	71
VII. Ursachen der Azidosenentstehung bei isovolämischer Dilution mit Gelatinelösungen	72
VIII. Schlußfolgerungen für klinische Anwendung	73
1. Therapeutische normovolämische Hämodilution	74
2. Volumenersatz mit Gelatinelösungen	76
E. Zusammenfassung	80
F. Literaturverzeichnis	81

A. EINLEITUNG

Trotz chirurgischer und technischer Perfektionierung wird der endgültige Erfolg großer operativer Eingriffe, die Bluttransfusionen erfordern, auch heute noch durch eine fatale Spätkomplikation belastet, die nach neuen Statistiken (19, 66, 105, 112) 12-17 % aller Empfänger einer einzigen Konserve betrifft, nämlich die Serumhepatitis. Bisher bereits mit einer Mortalitätsrate von 12 % belastet (55), muß diese Erkrankung unter immunsuppressiver Therapie, etwa im Anschluß an eine homologe Organtransplantation, besonders protrahiert verlaufen.

Die einzige, auf breiter Basis durchführbare Prophylaxe, besteht derzeit in der Beschränkung der Vollbluttransfusion auf vitale Indikation und Ersatz der Blutkonserve durch künstliche, erythrocytenfreie Lösungen, deren Verwendung das Risiko einer Hepatitisübertragung zwar ausschließt, durch die entstehende Hämodilution jedoch die O_2 -Blutkonzentration vermindert und so die O_2 -Aufnahme verschlechtern könnte.

Während nun einerseits anhand tierexperimenteller Untersuchungen festgestellt wurde, daß bei Verwendung kolloidaler Ersatzlösungen auf Dextranbasis eine extreme akute Verminderung der O_2 -Blutkonzentration gefahrlos toleriert werden kann (73, 75, 92, 93, 136), glauben andere Autoren (82, 106, 120), daß, sowohl bei Anwendung dextran- wie gelatinehaltiger Ersatzmittel, schon durch geringgradige Hämodilution ein irreversibler Schockzustand erzeugt wird. Da aufgrund des ständig zunehmenden Einsatzes künstlicher kolloidaler Lösungen dieser bisher somit völlig konträr beantworteten Frage aber größte praktische Bedeutung zukommt, sollten anhand eines eigenen, standardisierten Hämodilutionsmodells die spontanen Regulationsmechanismen akuter extremer Blutverdünnung und ihre Beeinflussung durch unterschiedliche Plasmaersatzmittel untersucht werden. Da Ergebnisse ähnlicher Versuche mit Dextranlösung bereits vorliegen (73), verwendeten wir Gelatinelösungen, deren Einsatz innerhalb der letzten fünf Jahre stark anstieg (74), obwohl bisher wenig tierexperimentelle Untersuchungen vorliegen, die das Verhalten des Herzzeitvolumens, des Zentralvenendruckes, des Blutvolumens und der Blutgase bei massiver Dosierung dieser Lösungen berücksichtigen (55).

B. METHODIK

a) Allgemeine Vorbemerkungen

Alle Versuche fanden in gleichen Räumen, bei gleicher Temperatur, annähernd gleichem Luftdruck (B: 715-725 mmHg), zu gleicher Tageszeit an gesunden Bastardhunden beiderlei Geschlechts statt. Die Tiere waren normalhydriert bei freiem Zugang zu Wasser bis zu Versuchsbeginn. Das Gewichtsmittel betrug 21 kg.

b) Operative Vorbereitung

Die Tiere erhielten ohne Prämedikation zu Versuchsbeginn 20-25 mg/kgKG Pentobarbital, Natrium⁺ intravenös injiziert. Die linke Halsseite und Schenkelbeuge wurden rasiert und jodiert, das Tier in Rückenlage auf Heizkissen auf dem Op. Tisch gelagert und mit Trachealkatheter intubiert.

Unter sterilen Cautelen wurden zwei Halsgefäße freigelegt und unter Bildwandler Kontrolle ein Polyäthylenkatheter durch die V. iugularis in den rechten Herzvorhof zur Druckmessung und Entnahme von Blutproben vorgeschoben. Ebenso wurde ein Thermistor durch die A. carotis in die ascendierende Aorta eingeführt.

In der Schenkelbeuge wurde die A. femoralis zur Entblutung und Druckmessung, die V. femoralis zur Infusion der Ersatzlösung kanüliert. Alle Katheter wurden durch zwei Haltefäden gesichert, die Haut über den Op. Wunden lose adaptiert und die Umgebung desinfiziert. Darauf wurden die Tiere auf der linken Körperseite gelagert, die Extremitäten fixiert und nach Relaxierung mit Succinylcholin durch eine Starling Pumpe beatmet. Endexpiratorische Luftproben wurden atemsynchron in einem URAS⁺⁺ auf ihren CO₂-Gehalt analysiert. Der endexpiratorische PCO₂ wurde durch Hubänderungen an der Starling Pumpe auf 40 mmHg eingestellt und für die Dauer des Versuchs

⁺ Nembutal, Abott GmbH

⁺⁺ Hartmann Braun GmbH

konstant gehalten. Zur Verhinderung thrombotischer Verlegung der Katheter erhielten alle Tiere 3 mg/kgKG Heparin.

c) Technik der Hämodilution

Nach einer Kontrollperiode von dreißig Minuten wurden Blutproben zur Bestimmung aller Ausgangswerte entnommen. Dann wurden arteriell 10 ml/kgKG Blut in kürzester Zeit entzogen (Dauer einer Entblutung ca. 60-80 sec), und sofort unter Druckinfusion durch gleiche Mengen normothermer kolloidaler Lösungen ersetzt. Dieser Vorgang wurde in Abständen von zehn Minuten wiederholt, bis der Hämatokrit Werte von 7,0-7,5 % erreicht hatte. Neunzig Minuten später atmeten die Tiere wieder spontan; nach zweistündiger Beobachtungszeit wurden 50 mg Protaminsulfat, 10 mg Vitamin K und 1 g Reverin oder Paraxin intravenös injiziert. Alle Op. Wunden wurden in typischer Weise verschlossen und die Tiere zur weiteren Beobachtung in klimatisierte Boxen verbracht.

d) Postoperative Beobachtung

Bei ungenügender Nahrungsaufnahme erfolgte in den ersten Tagen parenterale Zufuhr von 1500ml Glucose 5 % und Aminofusin⁺; von den überlebenden Tieren wurden in den ersten drei Wochen an jedem zweiten bzw. fünften Tag Blutproben zur Bestimmung der Hämoglobin und Hämatokrit-Werte, der Serumelektrolyte und Serumosmolarität entnommen.

Alle verstorbenen Tiere wurden seziiert, histologische Proben wurden von Niere, Herz, Leber, Lunge und Dünndarm entnommen.

e) Messungen

Die Messungen wurden zu vier Zeitpunkten durchgeführt:

- I) Ausgangswerte, dreißig Minuten nach Beendigung der operativen Vorbereitung (Kontrollwert)
- II) Nach dreimaligem Blutaustausch, d.h. dreißig Minuten nach Messung der Ausgangswerte

⁺ Pfrimmer

III) Bei Erreichen des Hämatokrit-Minimalwertes

IV) Zwei Stunden nach Messung des Hkt-Minimalwertes

Gemessen wurden:

Hämodynamische Meßgrößen

Arterieller Mitteldruck, mittlerer rechter Vorhofsdruck mittels Statham Element^x,
fortlaufende Registrierung auf dem Direktschreiber^{&&}

Herzminutenvolumen nach der Thermodilution Methode (23 a); die Verdünnungskurve
wurde auf dem Kompensographen^{xx} registriert.

Das Blutvolumen unter Verwendung von RIHSA^{131 xxx} und Cr⁵¹ markierter Erythrocy-
ten. Als Durchmischungszeit wurden bei RIHSA 12 min, bei Verwendung von Cr⁵¹ 20
Minuten gewählt. Für jede Messung wurde eine neue Dosis injiziert. Die Aktivitäten
wurden im Vollblut mit dem Volemetron[§] registriert.

Messungen im Vollblut

Der Hämatokrit (Hkt) mit der Mikrozentrifuge (5 min bei 5000 U/min.)^{§§}
Hämoglobin mit Cyanhämglobinmethode, photometrisch^{§§§} Arterielle und venöse
Hb O₂ Sättigung, oxymetrisch[&]

^x	Statham Laborat. Inc. Hato Rey, Puerto Rico
^{xx}	Hellige Scriptor, Rikadenki Kogyo & Co. Ltd.
^{xxx}	The Radiochemical Centre Amersham, England
[§]	Ames At. Darmstadt
^{§§}	Hawksley Micro Hematocrit Reader, London
^{§§§}	Eppendorf, Netheler Hinz, Hamburg
^{&}	Hellige Oxymeter Freiburg
^{&&}	Physioskript STG 931 F, Schwarzer GmbH, München

Arterieller und venöser pH Wert mit der Mikroelektrode nach Astrup^x, zugehöriger arterieller und venöser PCO₂, Standard-Bikarbonat und Base Excess abgelesen nach Sigaard Andersen^{xx} PO₂ arteriell und venös polarographisch mit der Platinelektrode nach Clare, modifiziert nach Lübbers.[&]

Bestimmungen im Serum

Serumelektrolyte flammenphotometrisch^{xxx}

Serumosmolarität kryoskopisch[§]

Außerdem wurden gemessen die rectale und oesophageale Temperatur mit Sekunden-thermometer^{§§}

f) Berechnungen

Aus dem Volumen der injizierten Kochsalzlösung und der mit der Thermodilutionsmethode anhand des Kompensographen aufgezeichneten Fläche ergibt sich der Wert für das Herzzeitvolumen aus folgender Beziehung (32):

$$\frac{I \times (t_r - t_i) \times I_m \times C_m}{Fl. \times K_1 \times K_2 \times I_B \times C_B} \times 60 = \text{HZV (ml/min)}$$

^x	Astrup Micro Equipment, Radiometer Copenhagen
^{xx}	Sigaard Andersen
^{xxx}	Eppendorf, Netheler Hinz Hamburg
[§]	Dr. Ing. H. Knauer GmbH, Berlin
^{§§}	Atmos Fritsching Co, Lenzkirch
^{&}	Eschweiler, Kiel

I	= Injiziertes Kochsalzvolumen (ml)
t_r	= Rectaltemperatur ($^{\circ}\text{C}$)
t_l	= Temperatur der NaCl Lösung ($^{\circ}\text{C}$)
I_m	= Spez. Gewicht der NaCl Lösung (1.005 g/cm^3)
C_m	= Spez. Wärme der NaCl Lösung ($0.997 \text{ cal/g}^{\circ}\text{C}$)
Fl.	= Planimetrierte Fläche (mm^2)
K_1	= $^{\circ}\text{C/mm}$ (abhängig von Thermistoreichung)
K_2	= sec/mm (abhängig von der Laufgeschwindigkeit des Schreibers)
I_B	= Spez. Gewicht von Blut (1.045 g/cm^3)
C_B	= Spez. Wärme von Blut ($0.87 \text{ cal/g}^{\circ}\text{C}$)

Die relative O_2 Transportkapazität des Blutes (O_2TK) errechnet sich aus dem Herzzeitvolumen (HZV) und dem O_2 Gehalt des Blutes:

$$\text{HZV} \times \text{Hb}(\text{g}\%) \times 1.34 = \text{O}_2\text{TK}$$

Die O_2 Aufnahme läßt sich aus der O_2TK und der arterio-venösen Hb- O_2 Sättigungsdifferenz errechnen:

$$\text{O}_2 \text{ Aufnahme} = \text{O}_2\text{TK} \times (\text{art. Hb-O}_2\text{-ven. Hb-O}_2)$$

Außerdem wurde aus dem arteriellen Mitteldruck, dem Zentralvenendruck und dem HVZ der relative periphere Gesamtströmungswiderstand berechnet.

$$\frac{P_{\text{art.}} - P_{\text{ven.}}}{\text{HZV}} = R_{\text{ges.}} (\text{Gesamtströmungswiderstand}) \left[\frac{\text{mmHg}}{\text{ml/min kg}} \right]$$

g) Physikochemische Charakterisierung der verwendeten Lösungen

Die drei untersuchten Lösungen enthalten als kolloidale Grundsubstanz tierische Gelatine. Diese bietet sich als Ausgangsmaterial an, da sie bisher nicht antigen und in Lösung gegen physikalische Einwirkungen genügend unempfindlich sein soll (98, 115). Zu beachten dabei ist, daß alle Gelatinelösungen einen mit Konzentration und Molekulargewicht direkt korrelierenden Gelschmelzpunkt besitzen, der unterhalb einer Grenz-

temperatur zur Gelierung der Lösung führt (132). Pharmakologisch verhielt Gelatine sich bisher inert (81, 124).

Das Ausgangsmaterial stammt aus Rinderknochen und Kalbshäuten. Bei sehr variabler Teilchengröße besitzt diese Ausgangsgelatine ein Molgewicht von ca. 100000. In den klinischen Präparaten liegt sie thermisch abgebaut und unterschiedlich repolymerisiert bzw. modifiziert vor:

In der HAEMACCEL^R-Lösung sind je drei Peptidstücke (Molgewicht 12-15000) mit drei Molekülen Hexamethylen-diisocyanat verknüpft, so daß unter Ausbildung von Harnstoffbrücken ein Molekül mit einem MG von ca. 35000 vorliegt. Bei einer Konzentration von 3,5 % ergibt sich eine relative Viskosität von 1,7-1,8 und die Lösung soll bis in Gefrierpunktnähe flüssig bleiben.

Sinn der Umstrukturierung von linearen Peptidketten zu kleinen, durch Brückenmoleküle vernetzten Bruchstücken ist die Erreichung eines möglichst niedrigen Wertes für Viskosität und Gelschmelzpunkt bei festgelegter Konzentration der Lösung (99). 1000 ml Haemaccel^R enthalten:

35 g Gelatine Polymerisat, Na 145 mval/l, K 5,1 mval/l, Cl 145,5 mval/l Phosphat und Sulfat in Spuren. Zu beachten ist der relativ hohe Calciumgehalt (12,5 mval/l). Der isoelektrische Punkt liegt bei 4,7, der pH der Infusionslösung beträgt 7,2-7,3 (Angaben vom Hersteller)

In der PHYSIOGEL-Lösung liegt die Ausgangsgelatine succinyliert vor, wobei für jede eliminierte basische NH_2 -Gruppe eine saure Succinylgruppe eingeführt ist. Insgesamt sind 26 % der in der Ausgangsgelatine enthaltenen Aminogruppen succinyliert (99). Hierdurch wird der isoelektrische Punkt auf 4,7 gesenkt und die einzelnen Moleküle sollen aufgrund der sich abstoßenden gleichnamigen Ladungen bei normalem Blut-pH raumerfüllender sein und verlangsamte Gefäßwandpermeabilität aufweisen (99, 131). PHYSIOGEL liegt bei einer Konzentration von 4,2 % in folgender Elektrolytlösung vor: Na 146 mval/l, K 0,4 mval/l, Cl 156 mval/l. Neue Messungen ergaben für das Molekulargewicht Werte zwischen 20000 und 25000 (99).

Bestimmung der Molekulargewichtsverteilung wurde mit dem Hellfritz Osmometer unter fraktionierter Fällung mit Äthanol durchgeführt (6); dabei ließen sich Fraktionen

mit einem Molekulargewicht von 15000 (19 %) bis 36000 (24 %) nachweisen. Die relative Viskosität soll 2.2 betragen (6), der pH Wert 7.2. Beim HAEMACCEL H handelt es sich um eine Sondercharge mit veränderter Fraktionierung, die, verglichen mit HAEMACCEL, ein höheres mittleres Molekulargewicht ergeben soll. Die übrigen Daten (Viskosität, pH, Elektrolytkonzentration) sollen mit denen von HAEMACCEL übereinstimmen (Zekorn, pers. Mit.).

h) Gruppeneinteilung

Untersucht wurden 27 Hunde in fünf Gruppen.

Gruppe I: Durch progressive Hämodilution wird die niedrigste, vom Hund noch tolerierte Erythrocytenkonzentration bei isovolämischem Blutersatz mit Gelatinelösung (HAEMACCEL^R) bestimmt (n = 5).

Gruppe II, III, IV: Der Hämatokrit wird durch isovolämische Hämodilution auf 7 % gesenkt. Als Ersatzmittel werden HAEMACCEL⁺) (Gruppe II), HAEMACCEL⁺)H (Gruppe III) und PHYSIOGEL⁺⁺) (Gruppe IV) verwendet.

Außer je fünf maschinell beatmeten Tieren wird in jeder Gruppe ein spontanatmendes Tier untersucht.

Gruppe V: Der Hämatokrit wird auf 7 % gesenkt, die Blutverdünnung erfolgt aber hypervolämisch; 10 ml/kg Körpergewicht werden bei jedem Entblutungsschritt entzogen und jeweils durch soviel Gelatinelösung (HAEMACCEL) ersetzt, daß das zirkulierende Blutvolumen bis zwei Stunden nach Erreichen des Hkt-Tiefpunktes konstant bleibt. Das Blutvolumen wird halbstündlich bestimmt (n = 4).

+) Fa. Hoechst, Abt. Behringwerke, Marburg/Lahn

++) Schweizer Rotes Kreuz

C. ERGEBNISSE

I. Toleranzgrenze vermindelter Erythrocytenkonzentration bei isovolämischem Blutersatz mit Gelatinelösungen (Gruppe I)

In dieser Gruppe wurde der niedrigste Hämatokritwert bestimmt, der bei isovolämischem Blutersatz mit HAEMACCEL vom Hund langfristig überlebt wird.

Alle Ergebnisse sind in den Tabellen 1-3 zusammengefaßt.

Tabelle 1

Die Veränderungen der Hämatokrit (Hkt) und Hämoglobinkonzentration (Hb) und der Überlebenszeit bei isovolämischem Ersatz verschiedener Blutmengen durch HAEMACCEL. Einzelwerte von fünf Tieren.

	Entzogene Blutmenge	Entz. Erythr.	Überleben	Hkt	Hb
Vers.Nr.	ml/kg	ml/kg	Stunden	%	g%
1	20	7	langfristig	22	7.75
2	50	17	langfristig	20	8.08
3	50	18	23	21	7.90
4	70		17	16	5.82
5	90	23	24	16	6.05

Während eine Hämatokrit Senkung auf 21 % von zwei Tieren langfristig überlebt wurde, verstarben die übrigen drei 21 Stunden nach einer Hkt Verminderung auf 17 %, nachdem 70 ml/kg Blut entzogen und isovolämisches durch HAEMACCEL Lösung ersetzt worden waren.

Entsprechend der Hämatokrit Verminderung sank bei den überlebenden Tieren der Hämoglobingehalt auf 7.9 g%, wogegen die niedrigste Hb Konzentration der später verstorbenen Tiere 6.6 g% beträgt. Isovolumische Hämodilution mit HAEMACCEL Lösung wird somit lediglich bis zu einer Hkt Konzentration von 21 %, entsprechend einem Hb Gehalt von 7.9 g% toleriert.

Die Veränderungen des Säure-Basen-Status aller Tiere sind Tabelle 2 zu entnehmen. Bei konstantem endexpiratorischen CO₂ Partialdruck sinkt der arterielle pH Wert von 7.343 auf 7.291, wobei gleichzeitig die Base Excess Konzentration auf -9.0 mval/l absinkt.

Tabelle 2

Veränderungen des Säure-Basen-Status während und nach akuter Hämodilution mit HAEMACCEL Lösung.

Verhalten des arteriellen pH Wertes (art. pH), der Bikarbonatkonzentration (AR) und des Base Excess (BE).

O = Versuchsbeginn, 30 = 30 Minuten nach Versuchsbeginn, M = Zeitpunkt der niedrigsten Hämatokritkonzentration, 2^h = 2 Stunden nach M.

	art. pH	A R	B E
		mval/l	mval/l
0	7.343 ± 0.024	19.5 ± 1.4	- 5.2 ± 1.5
30	7.264 ± 0.020	17.9 ± 1.2	- 7.3 ± 1.3
M	7.244 ± 0.025	17.7 ± 1.1	- 7.5 ± 1.3
2 ^h	7.291 ± 0.034	19.2 ± 1.4	- 9.0 ± 1.4

II. Akute, extreme Hämodilution bei isovolämischem Blutersatz durch verschiedene Gelatinelösungen (Gruppe II, III, IV).

Die Ergebnisse bei extremer Hämodilution bis zu Hkt Werten von 7,5 % sind in den Abbildungen 1 - 13 dargestellt und den Tabellen 4 - 12 zu entnehmen.

1. Verdünnungseffekt der Gelatinelösungen

Abb. 2 verdeutlicht die progressive Hämodilution anhand der Hämoglobinverminderung im Blut. Während mit HAEMACCEL (Gruppe II) 18 und mit HAEMACCEL H 15 Austausche benötigt werden, liegt bei Verwendung von Physiogel (Gruppe IV) der gewünschte Hämoglobin-Tiefstwert bereits nach 13 Austauschen vor.

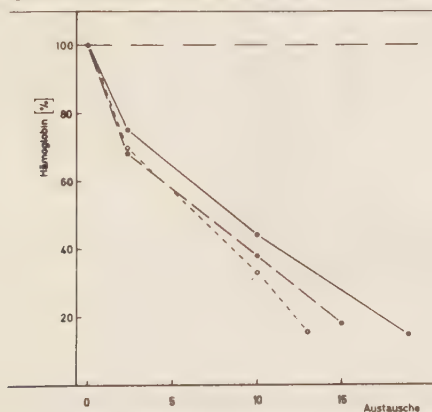


Abb. 1: Abnahme der Hämoglobinkonzentration in Abhängigkeit von der Austauschzahl bei isovolämischem Blutersatz mit Gelatinelösungen

Abszisse: Anzahl der Entblutungsschritte mit anschließender Infusion der Gelatinelösung

Ordinate: Hämoglobinkonzentration in % des Kontrollwertes

Durchgezogene Linie, schwarze Punkte: Gruppe II (HAEMACCEL)

Gestrichelte Linie, schwarze Punkte: Gruppe III (HAEMACCEL H)

Gestrichelte Linie, helle Punkte: Gruppe IV (PHYSIOGEL)

Ein unterschiedlicher Verdünnungseffekt der verwendeten Lösungen läßt sich hieraus jedoch nicht mit Sicherheit ableiten, da der HB-Kontrollwert in Gruppe II 15,57 g%, in Gruppe IV dagegen nur 13,57 g% beträgt.

Das Verhalten der Hämoglobinkonzentration während und nach dem Versuch ist in Abb. 2 dargestellt und Tabelle 4 zu entnehmen.

Nach akuter Verminderung auf 2,5-2,8 g% steigt der Hb Gehalt der überlebenden Tiere ohne spezifische Therapie innerhalb von 24 Stunden auf 11,7 g%. Zwischen der dritten und fünften Woche wurde der Kontrollwert bereits wieder erreicht.

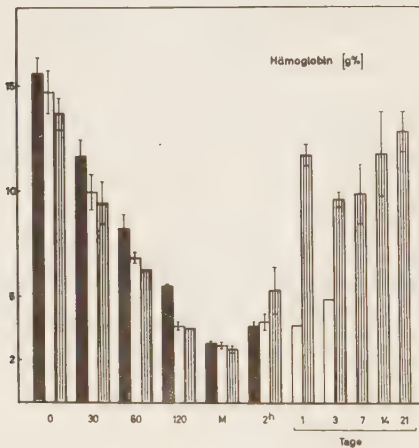


Abb. 2: Hämoglobinverhalten während und nach extremer Hämodilution mit Gelatine-lösungen (n = 5).

Abszisse: 0 = Versuchsbeginn

30 = 30 Minuten nach Versuchsbeginn

60 = Eine Stunde nach Versuchsbeginn

120 = Zwei Stunden nach Versuchsbeginn

M = Zeitpunkt des Hämoglobin Tiefstwertes

2^h = Zwei Stunden nach Erreichen des Hb Tiefstwertes

Ordinate: Hämoglobin (g%)

Schwarze Säulen: Gruppe II (HAEMACCEL), weiße Säulen: Gruppe III

(HAEMACCEL II), schraffierte Säulen: Gruppe IV (PHYSIOGEL)

Tabelle IV

Hämatokrit (Hkt), und Hämoglobinkonzentration (Hb) während und nach extremer Hämodilution mit Gelatinelösungen. Ferner sind eingetragen die Überlebenszeit (ÜZ) und die entzogene Blutmenge (BM).

O = Versuchsbeginn, 30 = 30 Minuten nach Versuchsbeginn, M = Zeitpunkt des Hämoglobin- bzw. Hämatokrit Tiefstwertes, 2^h = Zwei Stunden nach M.

Gruppe II = HAEMACCEL, Gruppe III = HAEMACCEL H, Gruppe IV = PHYSIOGEL

		Hkt	Hb	BM	ÜZ
		%	g%	ml/kg	min.
II	O	42 ± 2	15,57 ± 0,8		
	30	32 ± 1,5	11,7 ± 0,8		
	M	6,8 ± 0,2	2,8 ± 0,1	180 ± 13	142 ± 19
	2 ^h	10 ± 0,7	3,6 ± 0,2		
III	0	42 ± 2,6	14,7 ± 1,1		
	30	28 ± 0,8	9,9 ± 0,8		
	M	8,1 ± 0,4	2,7 ± 0,2	150 ± 4	398 ± 130
	2 ^h	9,6 ± 0,5	3,8 ± 0,4		
IV	0	36 ± 1,6	13,57 ± 0,7		
	30	25 ± 3,4	9,4 ± 1,0		
	M	6,7 ± 0,2	2,5 ± 0,2	130 ± 12	285(n = 3) ± 24
	2 ^h	14 ± 2,9	5,3 ± 1,2		langfristig (n = 2)

In Abb. 3 ist das langfristige Verhalten der Hb Konzentration eines überlebenden Tieres der Gruppe IV dargestellt. In der fünften Woche wird der Kontrollwert überschritten und der Hb Gehalt reaktiv bis auf 20 g% gesteigert.

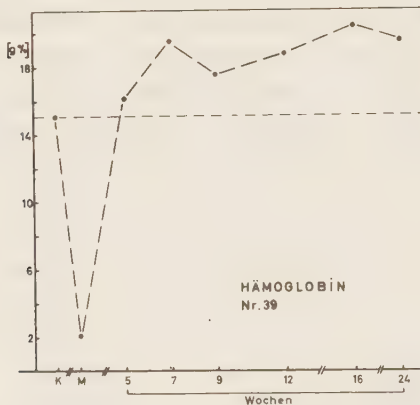


Abb. 3: Verhalten der Hb Konzentration nach extremer Hämodilution mit Gelatinelösung (Physiogel) bei langfristiger Beobachtung.

Abszisse: K = Kontrollwert, M = Hb-Tiefpunkt

Ordinate: Hämoglobingehalt (g%)

2. Überleben akuter Hämodilution mit Gelatinelösungen

Lediglich zwei Tiere der Gruppe IV von insgesamt 18 Hunden überlebten langfristig die extreme Hämodilution, obwohl gerade diese beiden Tiere einen besonders niedrigen Hb Tiefstwert von 2.4 g% aufweisen.

Die kürzeste Überlebenszeit (160 min.) ergibt sich nach Dilution mit HAEMACCEL, wogegen in Gruppe III (HAEMACCEL H) die Tiere den Hb Tiefpunkt im Mittel um 430 Minuten überleben. Wird die Verdünnung mit PHYSIOGEL. vorgenommen, überleben zwar zwei Tiere langfristig, die übrigen drei versterben jedoch ebenfalls 280 Mi-

nuten nach Beendigung der Dilution.

Die Überlebensquote bei isovolämischer Blutverdünnung mit Gelatinelösungen bis zu einer Hb Konzentration von 2.8 g% beträgt somit 10 %.

3. Veränderungen der Hämodynamik

Die hämodynamischen Veränderungen während akuter, extremer Hämodilution sind in der Abb. 6 dargestellt und in Tabelle 5 zusammengefaßt.

Art. Mitteldruck: In allen Gruppen sinkt der arterielle Mitteldruck bis zum Hkt Tiefpunkt signifikant unter den Ausgangswert ab, wobei die stärkste Verminderung bei den Tieren der Gruppe II zu verzeichnen ist, die HAEMACCEL erhielten. Trotz Dilutionsstop nach Erreichen des Hb Tiefstwertes kommt es in keiner Gruppe in den darauffolgenden zwei Stunden zur Ausbildung eines "steady state"; der arterielle Druck nimmt vielmehr weiter ab bis auf 58 mm Hg (Gruppe II), bzw. 72 mm Hg (Gruppe IV).

Besonders auffällig verhielt sich der arterielle Mitteldruck nach dem ersten isovolämischen Blutaustausch mit HAEMACCEL Lösung. Unmittelbar im Anschluß an die unter Überdruck erfolgende Infusion kam es bei insgesamt 15 von 24 untersuchten Tieren zu einem arteriellen Druckabfall von 120 auf 44 mm Hg, der ca. drei Minuten anhielt. Nach zehn Minuten war im Mittel der Ausgangsdruck wieder erreicht.

In der Abbildung 4 ist dieser Druckabfall anhand einer Originalregistrierung⁺⁾ dargestellt. Man erkennt, daß der Druck nach der Entblutung aus der Art. femoralis bei Verschuß des Arterienkatheters zunächst die Ausgangshöhe wieder erreicht und erst erneut abfällt, nachdem die Infusion der HAEMACCEL Lösung beendet ist.

+) Physioskript, Schwarzer GmbH München

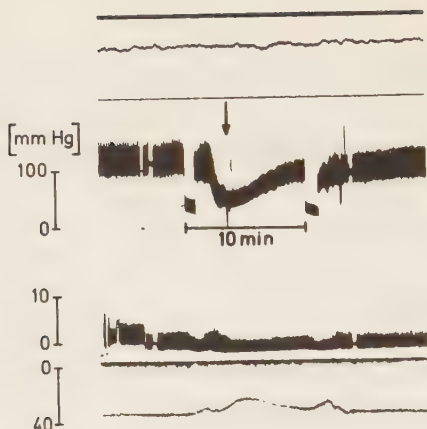


Abb. 4: Verhalten des arteriellen Mitteldruckes nach dem ersten isovolämischen Blutaustausch durch normotherme HAEMACCEL Lösung.

Oben: Arterieller Mitteldruck (mmHg)

Mitte: Zentralvenendruck (mm Hg)

Unten: Endexpiratorischer CO_2 -Partialdruck (mm Hg)

Der Pfeil markiert den Blutdruckabfall nach Beendigung der Infusion.

Bei fünf Tieren kam es auch nach dem zweiten Blutaustausch zu einem Abfall des arteriellen Mitteldruckes, der in Abb. 5 dargestellt ist.

Nach der ersten Infusion fällt besonders die Verkleinerung der BD-Amplitude und der langsame Wiederanstieg des Blutdrucks auf, während nach der zweiten Infusion die Verminderung des arteriellen Mitteldruckes ohne Verkleinerung der Amplitude erfolgt und sich schneller zurückbildet.

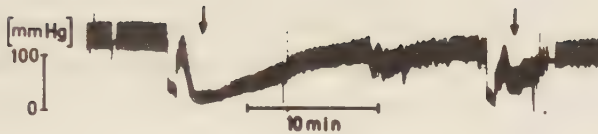


Abb. 5: Abfall des arteriellen Mitteldruckes (P. art.) nach dem ersten und zweiten isovolämischen Blutersatz von 10 ml/kg durch normotherme HAEMACCEL Lösung.

Die Pfeile kennzeichnen jeweils den Blutdruckabfall nach Beendigung der Infusion. Zwischen erster und zweiter Infusion liegt ein Zeitraum von ca. 20 Minuten.

Zentralvenendruck: Während der arterielle Mitteldruck während der Blutverdünnung kontinuierlich absinkt, lassen sich im Verhalten des Zentralvenendruckes zwei Phasen voneinander abgrenzen. Bis zum Hb-Tiefpunkt, solange die Blutverdünnung also zunimmt, steigt der ZVD in allen Gruppen leicht an. In den nachfolgenden zwei Stunden, in denen kein Blutaustausch mehr erfolgt, sinkt er dagegen signifikant unter Normwerte ab und weist damit auf eine Hypovolämie der Versuchstiere hin, wie auch aufgrund von Blutvolumenmessungen festzustellen war (s. S. 25 Abb. 9).

Die Werte für den Zentralvenendruck sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5

Veränderungen des arteriellen Mitteldrucks (P. art), des Zentralvenendrucks (P. ven) und der Herzfrequenz (HF) während isovolämischer Hämodilution mit Gelatinelösungen.

Bez. s. Tab. 4

		P. art.	P. ven.	HF
		mmHg	mmHg	min ⁻¹
II	0	129 $\pm$ 5.6	1.5 $\pm$ 0.2	156 $\pm$ 3.6
	30	116 $\pm$ 6.4	2.2 $\pm$ 0.3	168 $\pm$ 7.1
	M	82 $\pm$ 14	1.9 $\pm$ 0.4	174 $\pm$ 15
	2 ^h	58 $\pm$ 15	-1.6 $\pm$ 0.7	177 $\pm$ 9
III	0	138 $\pm$ 7.6	1.5 $\pm$ 2.3	140 $\pm$ 7.8
	30	133 $\pm$ 6.1	1.6 $\pm$ 1.1	153 $\pm$ 3.1
	M	80 $\pm$ 7.7	0.8 $\pm$ 1.3	161 $\pm$ 12
	2 ^h	72 $\pm$ 7.5	-0.9 $\pm$ 0.3	167 $\pm$ 3.4
IV	0	119 $\pm$ 5.5	0.8 $\pm$ 0.5	149 $\pm$ 13
	30	121 $\pm$ 3.6	1.9 $\pm$ 1.2	148 $\pm$ 13
	M	95 $\pm$ 9.2	1.1 $\pm$ 0.5	179 $\pm$ 10
	2 ^h	72 $\pm$ 11	-1.3 $\pm$ 0.7	181 $\pm$ 12

Herzminutenvolumen: Wie aus der Abbildung 6 und der Tabelle 6 zu entnehmen ist, verhält sich das Herzzeitvolumen (HZV) analog zum Zentralvenendruck. Solange das Blut progressiv verdünnt wird, ist in allen Gruppen eine HZV Steigerung um im Mittel 20 % (Gruppe III) bis 53 % (Gruppe II) zu beobachten, während in der nachfolgenden Zeit das HZV parallel zum ZVD unter den Kontrollwert abfällt.

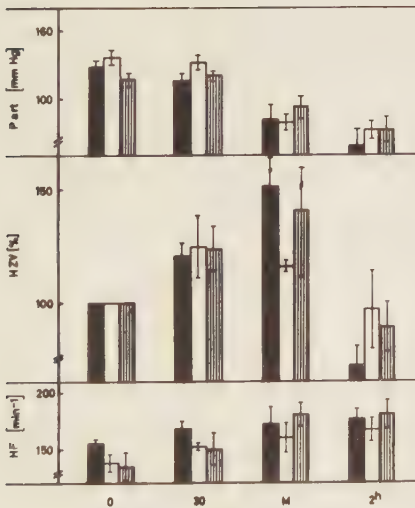


Abb. 6: Hämodynamische Veränderungen bei isovolämischer Hämodilution mit Gelatinelösungen.

Oben: Arterieller Mitteldruck (P. art.)

Mitte: Herzminuten-Volumen (HZV)

Unten: Herzfrequenz (HF)

Tabelle 6

Verhalten des Herzminuten-Volumens (HZV), des Schlagvolumens (V_s) und des peripheren Gesamtströmungswiderstandes (R. ges.) unter isovolämischer Hämodilution.

Bez. s. Tab. 4

		HZV	V_s	R. ges.
		ml/minkg	ml/kg	$\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/minkg}}$
II	0	127 $\pm$ 16	0.82 $\pm$ 0.12	1.19 $\pm$ 0.26
	30	154 $\pm$ 18	0.94 $\pm$ 0.13	0.86 $\pm$ 0.20
	M	179 $\pm$ 14	1.12 $\pm$ 0.16	0.50 $\pm$ 0.14
	2 ^h	91 $\pm$ 10	0.54 $\pm$ 0.07	0.71 $\pm$ 0.27
III	0	159 $\pm$ 21	0.86 $\pm$ 0.12	0.90 $\pm$ 0.16
	30	199 $\pm$ 17	0.87 $\pm$ 0.24	0.73 $\pm$ 0.12
	M	185 $\pm$ 20	0.84 $\pm$ 0.22	0.46 $\pm$ 0.08
	2 ^h	156 $\pm$ 15	0.61 $\pm$ 0.12	0.51 $\pm$ 0.12
IV	0	146 $\pm$ 20	0.98 $\pm$ 0.12	0.87 $\pm$ 0.13
	30	181 $\pm$ 11	1.24 $\pm$ 0.05	0.67 $\pm$ 0.05
	M	206 $\pm$ 20	1.14 $\pm$ 0.11	0.45 $\pm$ 0.04
	2 ^h	129 $\pm$ 9	0.72 $\pm$ 0.05	0.59 $\pm$ 0.12

Wie der Tabelle 6 zu entnehmen ist, wurde das Verhalten des HZV weitgehend von Veränderungen des Schlagvolumens bestimmt, welches, analog zum Zentralvenendruck, bis zum Hb Tiefstwert maximal gesteigert wird, und nach Dilutionsstop auf 69 % des Kontrollwertes absinkt. Bei Abhängigkeit des HZV von der Herzfrequenz wäre dagegen eine kontinuierliche HZV Zunahme bis zum Versuchsende zu erwarten, da die Herzfrequenz ihren höchsten Wert mit 167-181 Schlägen/Minute erst zwei Stunden nach dem

HB Tiefstwert erreicht. Die finale Abnahme des HZV ist daher auf die Verkleinerung des Schlagvolumens bei absinkendem Venendruck zurückzuführen.

Hämodynamische Veränderungen überlebender Tiere

Zwei Tiere der Gruppe IV überlebten eine akute Verminderung der Hb Konzentration auf 2,8 g% langfristig. Da alle hämodynamischen Meßwerte dieser Tiere auffällig von denen der verstorbenen Tiere der gleichen Gruppe abweichen, sind diese in Abb. 7 und Abb. 8 getrennt dargestellt. Während bei Konstanz des arteriellen Mitteldruckes die überlebenden Tiere das HZV um 93 % und das Schlagvolumen um 53 % steigern, beträgt die HZV Zunahme der verstorbenen Tiere lediglich 19 %, der Anstieg des Schlagvolumens am Hb Tiefpunkt nur 10 %.

Da sich dagegen im Verhalten der Herzfrequenz keine Unterschiede ergeben, ist für das unterschiedliche HZV Verhalten allein die Veränderung des Schlagvolumens relevant.

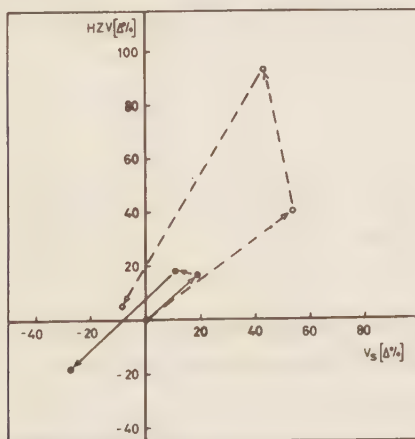


Abb. 7: Schlagvolumen und Herzminutenvolumen überlebender und verstorbener Tiere unter akuter Hämodilution mit Gelatinelösungen.

Abszisse: Schlagvolumen (V_g), Prozent Änderung

Ordinate: Herzminutenvolumen (HZV) Prozent Änderung

Durchgezogene Linie: Verstorbene Tiere (n = 3)

Unterbrochene Linie: Überlebende Tiere (n = 2)

Peripherer Gesamtströmungswiderstand: Wenn bei abnehmendem arteriellen Mittel-
druck das HZV gesteigert wird, muß der periphere Strömungswiderstand geringer
werden. Aus Tabelle 6 ist zu entnehmen, daß mit zunehmender Hämatokritsenkung
eine kontinuierliche Verminderung des peripheren Strömungswiderstandes bis auf
ca. die Hälfte des Kontrollwertes auftritt. In der Folgezeit steigt, analog zum Hä-
matokrit Verhalten, der Strömungswiderstand wieder an.

Diese Senkung des peripheren Strömungswiderstandes ist bei den überlebenden Tie-
ren mit höherer HZV Zunahme ausgeprägter als bei den verstorbenen Tieren (50
bzw. 61 % des Kontrollwertes), doch ist dieser Unterschied nicht signifikant.

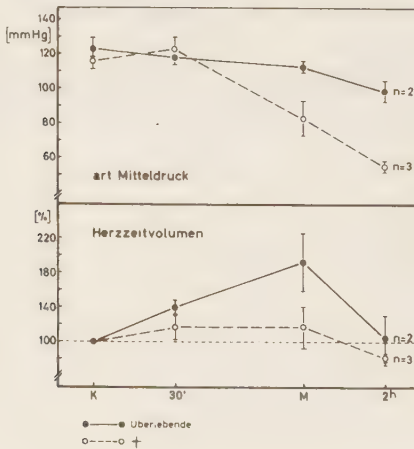


Abb. 8: Unterschiedliches Verhalten des arteriellen Mitteldruckes und des Herzminu-
ten-Volumens der überlebenden und verstorbenen Tiere der Gruppe IV.

Oben: Art. Mitteldruck, mm Hg

Unten: Herzminuten-Volumen, aufgetragen in Prozent Änderung.

Bez. auf der Abszisse s. Abb. 2

Blutvolumen: Die aus Tabelle 6 ersichtliche Abnahme des Herzzeitvolumens, des
Schlagvolumens und des Zentralvenendruckes (Tab. 5) kann durch das Verhalten des
Blutvolumens erklärt werden;

Die Abbildung 9 zeigt, daß trotz des isovolämischen Blutersatzes das Intravasalvolumen bereits während der Hämodilution abnimmt.

Das entstehende Volumendefizit wird umso größer, je häufiger der Blutaustausch vorgenommen, d. h. je größer der Volumenanteil der Gelatinelösung am gesamten Intravasalvolumen wird. Auch in der Folgezeit sinkt das Blutvolumen trotz bereits bestehender Hypovolämie kontinuierlich weiter ab.

Eine signifikant unterschiedliche Volumenwirkung beider Lösungen (HAEMACCEL bzw. PHYSIOGEL) läßt sich aus Abb. 9 nicht ableiten, da in Gruppe II 180 ml/kg Blut, in Gruppe IV jedoch nur 130 ml/kg isovolämisch ersetzt wurden. Daß im ersten Fall das Blutvolumen tiefer absinkt (auf 53 % des Kontrollwertes) als in Gruppe IV (76 %) ist daher nicht überraschend.

Offensichtlich werden beide Lösungen so schnell aus der Gefäßbahn eliminiert, daß bei isovolämischem Blutersatz eine ausgeprägte Hypovolämie resultiert.

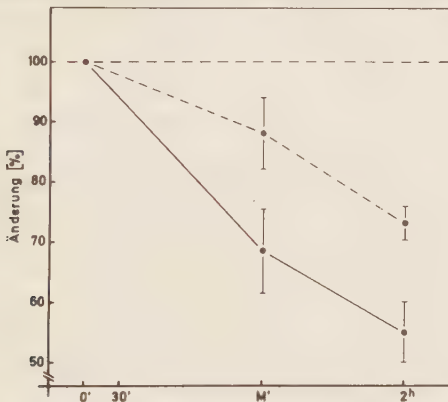


Abb. 9: Die Abnahme des Intravasalvolumens bei isovolämischer Hämodilution mit Gelatinelösungen

Ordinate: Änderung des Blutvolumens in Prozent

Abszisse: Bez. s. Abb. 2

Durchgezogene Linie: Gruppe II (Haemaccel)

Unterbrochene Linie: Gruppe IV (PHYSIOGEL)

Tabelle 8

Die Verminderung des Intravasalvolumens bei isovolämischer Hämodilution mit Gela-
tinelösungen. Bez. s. Tab. 4

		Blutvolumen	(RIHSA)
		ml/kg	% Änderung
II	0	92 $\pm$ 4.7	100
	30	81 $\pm$ 3.3	87 $\pm$ 1.7
	M	62 $\pm$ 4.3	69 $\pm$ 7.0
	2 ^h	51 $\pm$ 1.8	55 $\pm$ 5.4
IV	0	88 $\pm$ 6.8	100
	30	83 $\pm$ 3.1	93 $\pm$ 2.6
	M	77 $\pm$ 3.8	88 $\pm$ 6.5
	2 ^h	64 $\pm$ 5.0	73 $\pm$ 3.7

Tabelle 9

Arterieller (PO_2 art.) und venöser (PO_2 ven.) O_2 -Partialdruck und Veränderungen der arteriovenösen O_2 -Sättigungsdifferenz des Hämoglobins während und nach akuter isovolämischer Blutverdünnung mit Gelatinelösungen. Bez. s. Tab. 4

		PO_2 art.	PO_2 ven.	AVD O_2
		mm Hg	mm Hg	%
II	0	135 $\pm$ 14	53 $\pm$ 3.6	18 $\pm$ 2.0
	30	127 $\pm$ 13	59 $\pm$ 2.1	19 $\pm$ 0.8
	M	116 $\pm$ 13	39 $\pm$ 3.6	41 $\pm$ 3.6
	2 ^h	80 $\pm$ 18	24 $\pm$ 3.6	59 $\pm$ 6.5
III	0	138 $\pm$ 14	60 $\pm$ 7.7	16 $\pm$ 3.7
	30	121 $\pm$ 6.6	63 $\pm$ 7.8	19 $\pm$ 5.1
	M	126 $\pm$ 8.6	27 $\pm$ 2.7	46 $\pm$ 3.6
	2 ^h	103 $\pm$ 8.6	27 $\pm$ 4.2	49 $\pm$ 8.1
IV	0	109 $\pm$ 17	50 $\pm$ 4.4	19 $\pm$ 3.7
	30	148 $\pm$ 18	53 $\pm$ 5.2	15 $\pm$ 2.8
	M	121 $\pm$ 20	31 $\pm$ 5.2	39 $\pm$ 1.7
	2 ^h	129 $\pm$ 5.4	34 $\pm$ 7.2	42 $\pm$ 3.7

4. Verhalten der Blutgase und der Sauerstofftransportkapazität

Blutgase: Die Veränderungen des arteriellen und venösen O_2 -Partialdruckes sowie der arteriovenösen O_2 -Sättigungsdifferenz des Hämoglobin sind in Tabelle 9 zusammengefaßt.

Der arterielle O_2 -Partialdruck ist mit 110-138 mmHg gegenüber Normwerten leicht erhöht, weil zur vollständigen Sättigung des Hämoglobins im arteriellen Blut ein O_2 -Luftgemisch mit Zusatz von 1.5 l/min O_2 zur Beatmung der Tiere verwendet wurde. Bei einem venösen O_2 -Partialdruck von 50-60 mm Hg beträgt der Kontrollwert der Hb O_2 -Sättigungsdifferenz 15-19 %.

Aufgrund der Abnahme der O_2 -Blutkapazität während des Versuches wird kompensatorisch diese Differenz auf 39-46 % erhöht, weshalb der venöse O_2 -Partialdruck am Hb Tiefpunkt nur mehr 27 -39 mm Hg beträgt.

Da das HZV nach Erreichen des Hb Tiefpunktes bis unter den Ausgangswert verringert wird (s. Tab. 6), nimmt die arterio-venöse O_2 -Sättigungsdifferenz in diesem Zeitraum noch bis auf 42-59 % zu.

O_2 -Transportkapazität: Die Veränderungen der O_2 -Transportkapazität und der O_2 -Aufnahme enthält Tabelle 10.

Die relative O_2 -Transportkapazität ergibt sich aus dem arteriellen O_2 -Blutgehalt und der Höhe des HZV ($Hb \text{ (g\%)} \times 1.34 \times HZV \text{ (ml/kgmin)}$).

Da in keinem unserer Versuche die HZV Steigerung zur vollen Kompensation des verminderten O_2 -Blutgehaltes ausreichte, erwies sich eine Verminderung der Transportkapazität bereits bei geringer Abnahme der Hb Konzentration als konstantes Merkmal isovolämischer Hämodilution mit Gelatinelösungen.

Besonders in Gruppe II wurde eine extreme Abnahme der O_2 -Transportkapazität bis auf 17 % beobachtet.

Aufgrund der Abhängigkeit vom Verhalten des HZV kann die O_2 -Transportkapazität trotz identischer Hb Konzentration unterschiedlich hoch sein: Bei einem Hb Gehalt von 3.62 g% beträgt sie in Gruppe II 17 % des Kontrollwertes, in Gruppe IV dagegen trotz niedrigeren Hb Gehaltes von nur 2.55 g% 27 %.

Diese extreme Verminderung der O_2 -Transportkapazität führt trotz maximal gesteigerter O_2 -Sättigungsdifferenz zu einer Abnahme des O_2 -Verbrauchs und somit zur Entstehung eines O_2 -Defizites, das mit über 2 ml/minkg in Gruppe II am Versuchsende am größten ist.

Bei Umrechnung dieser O_2 -Schuld auf die gesamte Versuchsdauer ergibt sich in allen Gruppen ein Gesamtdefizit von über 200 ml/kg.

Tabelle 10

Verhalten der O_2 -Transportkapazität (O_2 TK) und der O_2 -Aufnahme während akuter, isovolämischer Hämodilution mit Gelatinelösungen. Angegeben sind Absolutwerte bzw. die Abnahme in Prozent des Kontrollwertes.

		O_2 TK	O_2 Aufnahme	
		%	ml/minkg	%
II	0	100	4.75	100
	30	91	4.59	97
	M	26	2.77	58
	2 ^h	17	2.58	54
III	0	100	4.98	100
	30	85	5.03	101
	M	22	3.11	63
	2 ^h	26	3.90	78
IV	0	100	4.99	100
	30	75	3.53	71
	M	32	2.76	55
	2 ^h	31	3.83	77

5. Auswirkungen auf den Säure-Basenhaushalt

Die Veränderungen des Säure-Basen-Status sind in den Abbildungen 10-14 dargestellt und der Tabelle 11 zu entnehmen.

Bei konstantgehaltenem alveolären CO_2 -Partialdruck fällt der arterielle pH Wert bis zum Versuchsende in Gruppe II auf 7.092; gleichzeitig nimmt die Standardbikarbonatkonzentration auf 11.4 mval/l und die Höhe des Base Excess auf -12 mval/l ab.

Bei dem spontanatmenden Kontrolltier dieser Gruppe (gestrichelte Linie) ist diese Azidose aufgrund niedrigerer CO_2 -Blutkonzentration bei Versuchsende zunächst noch geringer ausgeprägt, tritt jedoch später ebenso wie bei den mechanisch beatmeten Tieren auf.

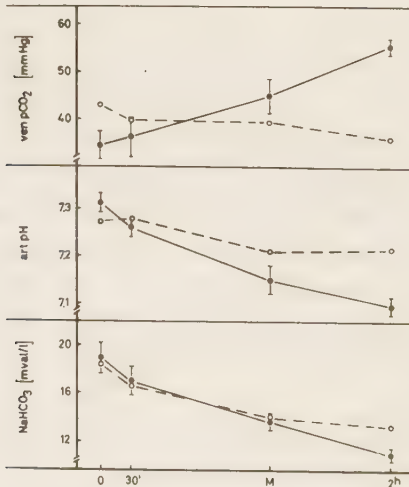


Abb. 10: Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes in Gruppe II (HAEMACCEL)

Oben: Venöser CO_2 -Partialdruck (ven. PCO_2); mm Hg

Mitte: Arterieller pH Wert (art. pH)

Unten: Standardbikarbonatkonzentration (NaHCO_3); mval/l

Gestrichelte Linie: Spontanatmendes Kontrolltier

Schwarze Linie: Mechanisch beatmete Tiere

Tabelle 11

Veränderungen des arteriellen pH Wertes (art. pH), der Standardbikarbonatkonzentration (AR) und der Base Excess Konzentration (BE) unter konstantem alveolären CO₂-Partialdruck von 40 mm Hg. Bez. s. Tab. 4

		art. pH	ven. pH	AR	BE
				mval/l	mval/l
II	0	7.312 $\pm$ 0.026	7.294 $\pm$ 0.017	18.7 $\pm$ 1.07	-5.9 $\pm$ 0.8
	30	7.260 $\pm$ 0.029	7.246 $\pm$ 0.030	17.5 $\pm$ 1.02	-7.3 $\pm$ 1.2
	M	7.153 $\pm$ 0.032	7.114 $\pm$ 0.038	14.1 $\pm$ 0.56	-10.7 $\pm$ 1.7
	2 ^h	7.092 $\pm$ 0.024	6.957 $\pm$ 0.009	11.4 $\pm$ 0.42	-12.0 $\pm$ 1.1
III	0	7.264 $\pm$ 0.019	7.271 $\pm$ 0.002	19.8 $\pm$ 1.79	-5.3 $\pm$ 1.3
	30	7.226 $\pm$ 0.012	7.201 $\pm$ 0.011	18.3 $\pm$ 0.71	-7.3 $\pm$ 0.9
	M	7.176 $\pm$ 0.022	7.056 $\pm$ 0.021	15.8 $\pm$ 0.25	-9.8 $\pm$ 0.4
	2 ^h	7.196 $\pm$ 0.063	7.073 $\pm$ 0.055	13.7 $\pm$ 0.92	-12.9 $\pm$ 0.9
IV	0	7.305 $\pm$ 0.022	7.283 $\pm$ 0.028	19.2 $\pm$ 0.63	-6.4 $\pm$ 0.95
	30	7.278 $\pm$ 0.020	7.248 $\pm$ 0.025	18.6 $\pm$ 0.65	-6.8 $\pm$ 0.94
	M	7.169 $\pm$ 0.044	7.121 $\pm$ 0.053	15.7 $\pm$ 0.71	-10.0 $\pm$ 0.9
	2 ^h	7.154 $\pm$ 0.041	7.100 $\pm$ 0.059	15.3 $\pm$ 0.66	-11.0 $\pm$ 0.75

Auch in Gruppe III (HAEMACCEL H) kommt es zur Ausbildung einer Azidose, die jedoch nicht so ausgeprägt ist wie unter HAEMACCEL. Der arterielle pH Wert beträgt zu Versuchsende 7.196. Das spontanatmende Kontrolltier dieser Gruppe ist aufgrund des hohen pH Ausgangswertes nur bedingt mit den mechanisch beatmeten Tieren vergleichbar. Trotz eindeutig günstigerer pH- und Bikarb. Werte überlebte jedoch auch dieses Tier nicht länger als die maschinell beatmeteten Tiere.

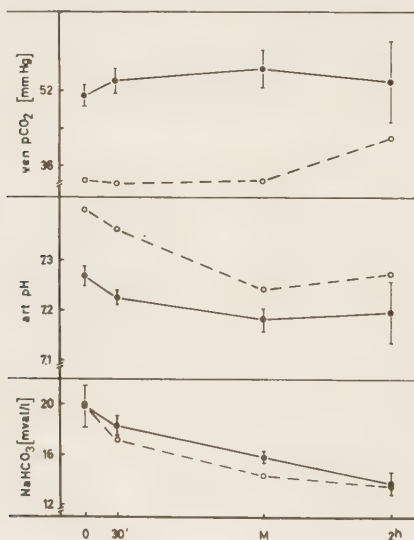


Abb. 11: Veränderungen des Säure-Basen-Status in Gruppe III. Legende s. Abb. 10

Faßt man in Gruppe IV die Ergebnisse der überlebenden und verstorbenen Tiere getrennt zusammen, so ergibt sich für erstere ein pH Endwert von 7.226, für die verstorbenen dagegen von 7.105.

Die überlebenden Tiere unterscheiden sich somit von allen übrigen nicht nur im Verhalten des arteriellen Mitteldruckes, des HZV und der O_2 -Aufnahme, sondern auch, wie Abbildung 12 und 13 zeigen, durch wesentlich günstigere Werte des Säure-Basen-Status während und nach der Blutverdünnung.

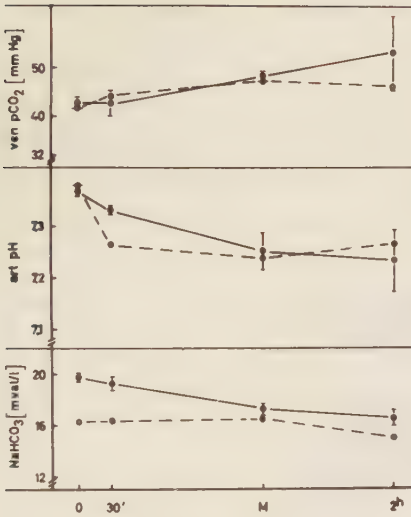


Abb. 12

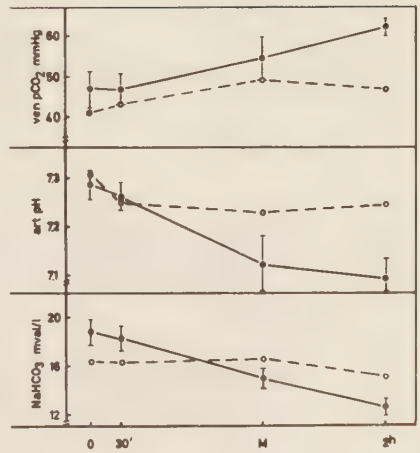


Abb. 13

Veränderungen des Säure-Basen-Status in Gruppe IV

Die Ergebnisse der überlebenden Tiere sind in Abb. 12, die der verstorbenen in Abb. 13 dargestellt. Legende s. Abb. 10

6. Veränderungen der Serumelektrolytkonzentrationen und der Serumosmolarität

Tabelle 12 enthält die Ergebnisse, die in Abbildung 14 dargestellt sind.

Spiegelbildlich zum pH Abfall steigt in allen Gruppen die Serum-Kalium-Konzentration an, weshalb in der Gruppe II, aufgrund der ausgeprägtesten pH Verminderung, die Endkonzentration mit 5.8 mval/l höher ist als in Gruppe III mit 4.1 mval/l trotz identischer Kontrollwerte.

Die Serumosmolarität steigt deutlich in den Gruppen II und III, wobei eine Beziehung zur Serumkalium Konzentration besteht.

Die Meßwerte der Elektrolyte und Osmolarität der überlebenden Tiere verhalten sich während der langfristigen Beobachtungszeit völlig unauffällig und sind daher hier nicht im Detail aufgeführt.

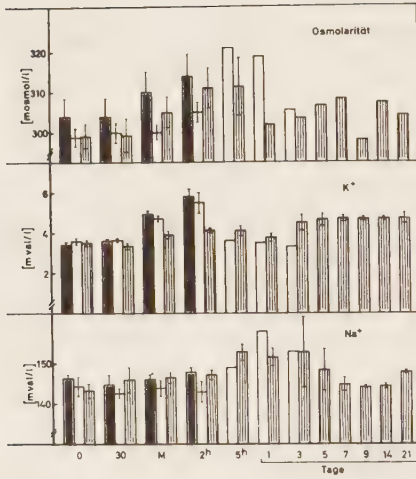


Abb. 14: Serum-Elektrolyte und Serum Osmolarität während und nach akuter Hämodilution mit Gelatinelösungen

Oben: Serumosmolarität (mosmol/l)

Mitte: Serum-Kaliumkonzentration (mval/l)

Unten: Serum-Natriumkonzentration (mval/l)

Bez. d. Abszisse s. Abb. 1

Tabelle 12

Veränderungen der Konzentration des Serumnatriums (Na^+) und Serumkaliums (K^+) und der Serumosmolarität (Osm.).

		Na^+	K^+	Osm.
		mval/l	mval/l	mosmol/l
II	0	146 $\pm$ 1.1	3.4 $\pm$ 0.2	304 $\pm$ 4.6
	30	144 $\pm$ 2.5	3.6 $\pm$ 0.1	304 $\pm$ 4.7
	M	146 $\pm$ 1.2	4.9 $\pm$ 0.2	310 $\pm$ 5.2
	2 ^h	147 $\pm$ 0.9	5.8 $\pm$ 0.4	314 $\pm$ 5.5
III	0	144 $\pm$ 1.6	3.5 $\pm$ 0.2	299 $\pm$ 2.0
	30	143 $\pm$ 1.2	3.6 $\pm$ 0.1	300 $\pm$ 4.7
	M	144 $\pm$ 2.0	3.9 $\pm$ 0.2	300 $\pm$ 2.2
	2 ^h	143 $\pm$ 2.6	4.1 $\pm$ 0.1	305 $\pm$ 2.5
IV	0	143 $\pm$ 1.8	3.5 $\pm$ 0.2	299 $\pm$ 2.9
	30	146 $\pm$ 2.3	3.4 $\pm$ 0.1	299 $\pm$ 4.2
	M	147 $\pm$ 1.3	3.9 $\pm$ 0.2	305 $\pm$ 3.9
	2 ^h	147 $\pm$ 1.4	4.1 $\pm$ 0.1	311 $\pm$ 5.0

III. Akute, extreme Hämodilution bei hypervolämischem Ersatz der entzogenen Blutmenge durch HAEMACCEL Lösung

Bei isovolämischer Hämodilution mit Gelatinelösungen (Gruppe II-IV) wurde eine Hypovolämie aller Versuchstiere mit Abnahme des Zentralvenendruckes, des Schlagvolumens und des Herzminuten-Volumens beobachtet.

Um das Blutvolumen während und auch zwei Stunden nach Beendigung der Blutverdünnung konstant zu halten, wurde daher in Gruppe V das Intravasalvolumen halbstündlich gemessen und stets soviel Gelatinelösung (HAEMACCEL) infundiert, daß eine Hypovolämie der Versuchstiere verhindert wurde.

Aufgrund der Mehrinfusion der Gelatinelösung bezeichnen wir diesen Vorgang als hypervolämische Hämodilution,

Alle Ergebnisse sind in den Tabellen 13-15 zusammengefaßt.

Verglichen mit den isovolämischen Gruppen II-IV war die Überlebenszeit aller Tiere bei hypervolämischer Blutverdünnung signifikant verlängert. Von vier Tieren überlebten zwei langfristig, die beiden anderen zehn bzw. elf Stunden.

Die verstorbenen Tiere wiesen drei Stunden vor Exitus alle klinischen Zeichen des Lungenödems auf, das in beiden Fällen bei der Sektion bestätigt werden konnte. Eine Kreislaufüberlastung durch Übertransfusion kann anhand der Blutvolumenmessungen und der ZVD Werte als Ursache des Lungenödems ausgeschlossen werden.

Abbildung 15 demonstriert den typischen Verlauf eines hypervolämischen Hemodilutionsversuches mit HAEMACCEL Lösung bis zum Hb Tiefstwert.

Nach zehn Austauschen war in dieser Gruppe bereits ein Hämatokrit von 10 % erreicht, nach dreizehnmaligem Blutersatz lag der gewünschte Hämatokrit Tiefstwert von 7.2 % vor; bis zu diesem Zeitpunkt wurde das entzogene Blut durch die 1.6-fache Menge HAEMACCEL ersetzt.

Die halbstündigen Bestimmungen des Blutvolumens wurden auch nach Erreichen des Hkt Tiefpunktes fortgesetzt, so daß durch weitere Infusionen das Blutvolumen auch

während dieses Zeitraumes konstantgehalten werden konnte. Hierdurch war zwei Stunden später der Quotient aus infundierter Gelatinelösung und entzogener Blutmenge auf 2,52/1 angestiegen, was einer mittleren Gesamtmenge von 302 ml/kg Infusionslösung und 10,5 g/kg Gelatine entspricht.

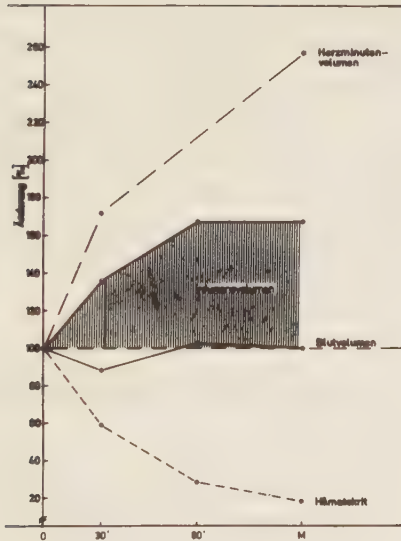


Abb. 15: Hypervolämische Hämodilution mit Gelatinelösung (HAEMACCEL)

Dargestellt sind die Veränderungen des Herzzeitvolumens, des Infusionsvolumens und des Hämatokrit bis zum Hkt Tiefstwert in Prozent der Kontrollwerte

Tabelle 13

Hämodynamische Veränderungen bei hypervolämischer Hämodilution mit Gelatinelösung. Verhalten des arteriellen Mitteldruckes (P. art.), des Zentralvenendruckes (P. ven.) und der Herzfrequenz (HF). Bez. s. Tab. 4

		P. art.	P. ven.	HF
		mm Hg	mm Hg	min ⁻¹
V	0	110 ± 14	3.4 ± 0.9	142 ± 11
	30	96 ± 7	3.1 ± 0.4	154 ± 11
	M	95 ± 9	5.4 ± 0.6	200 ± 20
	2 ^h	92 ± 10	2.6 ± 0.9	187 ± 16

Tabelle 14

Veränderungen des HZV, des Schlagvolumens (V_s) und des peripheren Gesamtströmungswiderstandes (R. ges.)

	HZV		V _s	R. ges.
	ml/kgmin	%	ml/kg	$\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/minkg}}$
0	128 ± 46	100	0.89 ± 0.22	0.944 ± 0.036
30	147 ± 6.8	130 ± 41	0.92 ± 0.03	0.638 ± 0.076
M	242 ± 32	207 ± 50	1.09 ± 0.02	0.397 ± 0.029
2 ^h	180 ± 28	152 ± 32	0.81 ± 0.04	0.551 ± 0.018

1. Hämodynamische Veränderungen

Alle Ergebnisse sind in den Tabellen 14 und 15 zusammengefaßt. Aufgrund des speziellen Vorgehens konnte der arterielle Mitteldruck bei 92 mm Hg konstant gehalten werden. Der Zentralvenendruck steigt bis zum Erreichen des Hb Tiefstwertes auf 5.4 mm Hg an, ohne, wie in allen Gruppen bei isovolämischer Dilution, in der Folgezeit unter Normwerte abzufallen.

Entsprechend ist auch ein stärkerer HZV Anstieg als in den Gruppen mit isovolämischem Ersatz möglich, der zudem längere Zeit aufrechterhalten wird.

Während bei isovolämischer Dilution die maximale HZV Zunahme nur 53 % beträgt, steigern diese Tiere das HZV um 107 %.

Aufgrund höherer HZV Zunahme ist die Verminderung der O_2 -Aufnahme trotz geringerer Steigerung der O_2 -Sättigungsdifferenz weniger ausgeprägt als in den Gruppen mit isovolämischem Blutersatz. Während dort die O_2 -Aufnahme auf 55-62 % des Kontrollwertes verringert wird, sinkt sie in Gruppe V nicht unter 72 %.

2. Veränderungen des Säure-Basen-Status

In Tabelle 17 ist das Verhalten des arteriellen pH Wertes, der Bikarbonatkonzentration und des Base Excess zusammengefaßt.

Die Veränderungen im Säure-Basenhaushalt sind, verglichen mit den Gruppen II-IV wesentlich diskreter aufgrund der besseren O_2 -Versorgung während hypervolämischer Hämodilution. Auch in dieser Gruppe ist allerdings ein Anstieg der Serumkaliumkonzentration auf 4.9 mval mit Zunahme der Serumosmolarität auf 321 mosmol zu beobachten.

Tabelle 15

Verhalten der Hämoglobin und Hämatokrit-Konzentration während und nach hypervolämischer Hämodilution mit HAEMACCEL. Bez. s. Tab. 4

	Hkt	Hb
	%	g%
0	39 ± 4.3	15.5 ± 1.4
30	27 ± 4.5	10.1 ± 1.6
M	7.2 ± 0.3	2.6 ± 0.1
2 ^h	10 ± 0.9	3.4 ± 0.5

Tabelle 16

Veränderungen der arterio-venösen O₂-Sättigungsdifferenz des Hämoglobins (AVD-O₂) und der O₂-Aufnahme während und nach hypervolämischer Hämodilution mit HAEMACCEL

	O ₂ -Aufnahme		AVD-O ₂
	ml/minkg	%	%
0	3.63	100	18.8 ± 3.6
30	3.64	100	19.3 ± 3.9
M	2.60	72	28.0 ± 4.5
2 ^h	2.78	77	38.6 ± 2.4

Tabelle 17

Veränderungen des Säure-Basen-Status unter hypervolämischer Hämodilution, Angegeben ist das Verhalten des arteriellen pH Wertes (art. pH), der Bikarbonatkonzentration (AR) und des Base Excess (BE). Bez. s. Tab. 4

	pH art.	AR	BE
		mval/l	mval/l
0	7.323 ± 0.028	19.9 ± 0.5	-5.7 ± 0.8
30	7.273 ± 0.009	18.3 ± 0.5	-6.7 ± 1.1
M	7.165 ± 0.005	15.5 ± 0.7	-10.0 ± 1.0
2 ^h	7.250 ± 0.020	16.4 ± 1.1	-9.1 ± 1.6

Tabelle 18

Verhalten der Serumelektrolytkonzentrationen von Natrium (Na) und Kalium (K) und der Serumosmolarität (OSM). Bez. s. Tab. 4

	Na	K	Osm.
	mval/l	mval/l	mosmol/l
0	142 ± 0.8	3.9 ± 0.08	299 ± 3.7
30	143 ± 1.8	3.6 ± 0.06	308 ± 3.0
M	146 ± 1.6	4.9 ± 0.38	309 ± 2.9
2 ^h	148 ± 0.8	4.5 ± 0.23	312 ± 0.8

D. DISKUSSION

I. Toleranzgrenze erythrocytenfreien Blutersatzes

In unseren Versuchen wurde eine akute Verminderung der Hämatokrit-Konzentration auf 7.5 % bei isovolämischer Hämodilution von 10 %, bei hypervolämischer Dilution von 50 % der Versuchstiere überlebt. Demnach kann eine extreme Verminderung der O_2 -Blutkapazität vom Hund grundsätzlich überlebt werden.

Über den Grenzwert tolerierbarer Erythrocytenkonzentration bestehen jedoch weiterhin unterschiedliche Auffassungen:

1. Kristalloidlösungen

Bereits 1883 ersetzte Kronecker (78) bei Kaninchen die Hälfte bis 2/3 des Blutvolumens durch 0.6 % Kochsalzlösung; alle 13 untersuchten Tiere überlebten langfristig. Rush (113, 114) senkte bei splenektomierten Hunden den Hämatokrit akut auf 16 % und ersetzte das entzogene Blutvolumen durch die vierfache Menge Ringer Lactat Lösung. Alle Tiere überlebten die ersten 24 Stunden, drei verstarben innerhalb der nächsten drei Tage; bei gleicher Versuchsanordnung wurde eine stärkere Dilution mit Hämatokritsenkung auf 10 % dagegen von keinem Tier überlebt. Zum gleichen Ergebnis kam Takaori (137) bei 2.5-facher Substitution des entzogenen Blutes durch Ringer Lactat Lösung. Alle Tiere verstarben bei Verminderung des Hämatokrit auf 10 % innerhalb der folgenden drei Stunden, ein geringerer Dilutionsgrad auf 20 % Hämatokrit wurde dagegen von drei Tieren bis zu fünf Tagen und von einem langfristig überlebt.

Als Grenze eines erythrocytenfreien Blutersatzes mit Kristalloid-Lösungen kann somit beim Hund eine Hämatokritkonzentration von 20-25 % angenommen werden. Wird dieser Wert unterschritten, so kann trotz Erhöhung des Volumens der zugeführten Kristalloidlösung bis auf das Vierfache der entzogenen Blutmenge keine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden.

2. Kolloidale Lösungen

Im Gegensatz zu den Hemodilutionsversuchen mit Kristalloidlösungen ergaben sich bei isovolämischer Dilution mit Dextranlösung wesentlich bessere Resultate:

Takaori (136) fand bei Senkung des Hämatokrit auf 10 % eine Überlebensrate von 80 %. Johannsen (75) senkte unter fixierter Beatmung mit reinem Sauerstoff den Hämatokrit zunächst auf 6 %, später auf 2-4 % und setzte die Tiere dann normaler Raumluft aus, wobei von elf Hunden 80 % langfristig überlebten.

In weiteren Versuchen (24, 34, 35, 46, 47, 64, 65, 42, 80, 94, 96, 103) wurden zwar ebenfalls Hämatokritwerte zwischen 8 und 17 % erreicht, doch fehlen genaue Angaben der Überlebensraten und Überlebenszeiten.

Eine Überlebensrate von 100 % für isovolämischen Blutaustausch mit Dextran 60⁺⁾ teilt Meßmer mit (92). Bei mechanischer Beatmung und fixiertem alveolären PCO_2 auf 40 bzw. 30 mm Hg wurde der Hämatokrit auf 7 % entsprechend einer Hämoglobinkonzentration von 2.8 g% gesenkt.

Aufgrund des von uns errechneten, signifikant stärkeren Dilutionseffektes der Dextranlösung ($p < 0.005$) wurde in diesen Versuchen der gewünschte Hämatokrit-Tiefstwert im Mittel bereits nach 11-13 Austauschen erreicht, wogegen in unseren Versuchen, bei isovolämischer Blutverdünnung mit Gelatinelösungen, die Austauschanzahl 13-18 betrug. Da in beiden Kollektiven bei jedem Austausch 10 ml/kg/KG entzogen wurden, ist die abgegebene Blutmenge in beiden Fällen signifikant unterschiedlich. Vergleichende Untersuchungen ergaben jedoch, daß dennoch gleiche Erythrocytenmengen entzogen worden waren (93 a).

Im Gegensatz zu diesen Befunden stehen die Versuche von Schmidt und Schmier (120), in denen bei drei Tierkollektiven der Hämoglobingehalt durch Erythrocytenentzug im Austausch gegen Plasma, Dextran⁺⁾ und Gelatinelösung⁺⁺⁾ auf 8 bzw. 4.8 g% gesenkt wurde. Trotz Erythrocytenrückgabe nach unterschiedlichen Zeiträumen verstarben alle Tiere; die Tiere, welche Gelatinelösung erhalten hatten, überlebten jedoch zehn Stunden länger als die Tiere der Dextransgruppe.

⁺⁾ Macrodex, Fa. Knoll AG

⁺⁺⁾ Haemaccel, Farbwerke Hoechst, Abt. Behringwerke

Diese Versuche vermögen die Aussage der Untersuchungen von Johannsen Takaori und Meßmer deshalb nicht zu entkräften, weil die drei Tierkollektive untereinander nicht vergleichbar sind: Es wurden unterschiedliche Mengen der Ersatzlösungen infundiert, ein unterschiedlicher Zeitraum bis zur Rückgabe der Erythrocyten (Anämiedauer) gewählt, (in der Dextrangruppe 10 Stunden, in der Gelatinegruppe dagegen nur 6,5 Stunden) und schließlich wurde eine ganz unterschiedliche Verminderung der Hämoglobinkonzentration vorgenommen. In neueren Versuchen (106) sollten durch Entzug gleicher Erythrocytenvolumina bei gleicher Anämiedauer diese methodischen Unterschiedlichkeiten offensichtlich beseitigt werden. Da jedoch auch in diesen Untersuchungen die Infusion der Ersatzlösungen nicht volumengleich sondern in einer zur Konstant-erhaltung des arteriellen Mitteldruckes ausreichenden Menge infundiert wurden, die zwischen den Gruppen erheblich schwankt, gestatten auch diese Untersuchungen keine Aussage über die präparatspezifische Wirkung der verwendeten Ersatzlösungen während akuter Hämodilution.

Im Gegensatz zu den obengenannten Autoren sehen wir nicht im Verhalten des arteriellen Mitteldruckes sondern des Intravasalvolumens den diskussionsentscheidenden Parameter, sowohl bei hämorrhagischen Schockzuständen wie auch bei akuter Hämodilution. Die Aussage der Untersuchungen von Streicher et al. (132) kann ebenfalls nicht überzeugen, da offensichtlich meßmethodische Fehler aufgetreten sein müssen. In ungenau definierten Zeitabständen wurde narkotisierten Hunden soviel Blut im isovolämischen Austausch gegen Blut bzw. Kochsalzlösung entzogen, bis der Ausgangsblutdruck auf die Hälfte gesenkt worden war. Die entzogene Blutmenge ist hierbei von Tier zu Tier unterschiedlich und nicht bekannt.

In der Dextrangruppe verstarben alle Tiere bei einer Hämatokritkonzentration "um 5-7" (%?), entsprechend einem Hb Gehalt "um 5 g%". Da nach unseren Erfahrungen mit einem Hämatokritwert "von 5-7 %" ein Hämoglobingehalt von 2,1-2,6 g% korreliert, erscheint der von Streicher angegebene Hämoglobinwert unverhältnismäßig hoch. Da außerdem unterschiedliche Mengen Blut entzogen und ungleiche Volumina der Ersatzlösungen infundiert wurden, sind die Resultate beider Gruppen nicht vergleichbar.

Es bleibt daher bestehen, daß nur bei isovolämischer Hämodilution mit Dextranlösung der Hämatokrit gefahrlos auf 7 % gesenkt

werden kann, bei isovolämischer Dilution mit Gelatinelösungen dagegen die Toleranzgrenze bereits bei einer Hämatokritkonzentration von 20 % erreicht ist.

II. Die Bedeutung des Intravasalvolumens während akuter extremer Hämodilution

Bei Verwendung von Dextranlösung findet sich das zirkulierende Blutvolumen noch zwei Stunden nach isovolämischer Hämodilution bis auf einen Hämatokrit von 7 % unverändert gegenüber dem Kontrollwert zu Versuchsbeginn; eine signifikante Volumenverschiebung zwischen Intra- und Extrazellulärraum findet nicht statt (Meßmer, 93).

In Übereinstimmung mit diesen Versuchen wurde festgestellt (24, 95), daß isovolämischer Blutersatz mit Dextranlösung "normovolämische Bedingungen für mehrere Stunden schafft". Hierfür spricht auch, daß keiner der weiteren Berichte über akute, extreme Hämodilution mit Dextranlösung einen Hinweis darauf enthält, daß das zirkulierende Gesamtblutvolumen unter den Kontrollwert abgefallen wäre (24, 34, 46, 64, 80, 94, 103, 110, 133, 136).

Bei Dilution mit Dextranlösungen kann demnach das Intravasalvolumen auch bei isovolämischem Ersatz großer Blutmengen über mehrere Stunden konstantgehalten werden.

In unseren Versuchen mit Gelatinelösung sank dagegen das Intravasalvolumen trotz isovolämischen Blutersatzes kontinuierlich ab. Nach Infusion von 30 ml/kg innerhalb von dreißig Minuten wurde bereits eine Abnahme auf 86 bzw. 93 % beobachtet, bei Erreichen des Hämatokrit Tiefwertes war das Blutvolumen auf 62 bzw. 82 % vermindert. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muß berücksichtigt werden, daß in Gruppe II die Gesamtaustauschmenge 180 ml/kg, in Gruppe IV dagegen nur 130 ml/kg beträgt. Der gewünschte Hämatokrit Tiefpunkt wurde deshalb in Gruppe II erst 50 Minuten später als in Gruppe IV erreicht. Aus dem in Abbildung 8 dargestellten Verhalten der Blutvolumina darf somit nicht auf eine unterschiedliche Verweildauer der beiden Lösungen geschlossen werden, da in ungleichen Zeiträumen unterschiedliche

Blutvolumina isovolämisch ersetzt wurden. Die Abbildung zeigt jedoch, daß das Intravasalvolumen während isovolämischer Hämodilution kontinuierlich verringert wird, und daß diese Verminderung auch nach Beendigung der Dilution unvermindert anhält.

In zahlreichen Versuchen wird bestätigt (1, 13, 50, 55, 81, 89), daß alle zur Zeit im Handel erhältlichen Gelatinelösungen im Vergleich zu Dextran einen wesentlich schwächeren Volumeneffekt aufweisen.

Obwohl bisher in keiner Untersuchung eine genau definierte Blutmenge über 1000 ml bei Messung des zirkulierenden Blutvolumens isovolämisch durch Gelatinelösung ersetzt wurde, stellten dagegen Lundsgaard (82), Reisigl (107) und Göltner (43) die Behauptung auf, bei isovolämischem Blutersatz größerer Blutmengen sinke das Intravasalvolumen nicht mehr als 5-10 % unter den Ausgangswert ab, weil die Eliminationsgeschwindigkeit der Gelatine vom Gefäßfüllungszustand abhängig sei: Bei bereits vermindertem Blutvolumen soll die Elimination langsamer verlaufen als unter Normovolämie.

Diese bislang durch keine Meßwerte erhärtete Ansicht wird durch unsere Ergebnisse eindeutig widerlegt: Bei isovolämischem Ersatz von 130 bzw. 180 ml/kg entzogener Flüssigkeit sinkt das Blutvolumen der Versuchstiere auf 70 bzw. 50 % des Kontrollwertes ab. Zudem scheint die Eliminationsgeschwindigkeit der Gelatine nicht mit dem Gefäßfüllungszustand korreliert zu sein, denn dann wäre in Abb. 8 ein asymptotischer Verlauf der Blutvolumenkurve zu erwarten.

III. Entstehungsmechanismus und Konsequenzen der Hypovolämie bei isovolämischer Hämodilution mit Gelatinelösungen

Nach den bereits besprochenen Ergebnissen können Gelatinelösungen im Gegensatz zu Dextranlösungen, bei isovolämischem Blutersatz das normale Intravasalvolumen nicht aufrechterhalten, sondern verursachen aufgrund der schnellen Elimination aus der Gefäßbahn eine starke Hypovolämie.

Ursache dieser schnellen Ausscheidung ist das niedrige mittlere Molekulargewicht der Gelatinelösungen (20-35000), denn Moleküle dieser Größenordnung werden glomeru-

lär und transkapillär filtriert. Nach Infusion von Gelatinelösungen findet sich deshalb eine Steigerung der Diurese und eine Zunahme des Interstitialraumes bei gleichzeitiger Abnahme des Intravasalvolumens.

1. Diuresesteigerung

Die diuresesteigernde Wirkung aller Gelatinelösungen ist bekannt (52, 60, 78, 88). Der zahlenmäßig größte Anteil aller in den Lösungen enthaltenen Moleküle weist ein Molekulargewicht unter dem des Serumalbumins auf und wird daher glomerulär filtriert (60, 77).

Nach Zekorn (150) werden die Fraktionen mit niedrigem Molekulargewicht (beim Haemaccel 30 %) innerhalb der ersten 40 Minuten völlig aus der Gefäßbahn eliminiert. Die aus der Ausscheidung der kleinen Moleküle resultierende Veränderung des mittleren Teilchengewichtes der intravasal verbleibenden Gelatinemoleküle ist bisher nicht untersucht. Für Dextranmoleküle mit einem Molekulargewicht von 15000 fand Arturson (4) eine renale Clearance von 100 %, für Molekulargewichte von 50-60000 lag die renale Clearance dagegen angenähert bei Null.

In unserem Versuchsmodell wurden bei jedem neuen Entblutungsschritt Albumine entzogen und durch die gleiche Menge einer in vitro leicht hyperonkotischen Lösung ersetzt (HAEMACCEL besitzt einen onkotischen Druck von 350-390 mm H₂O). Nach Ausscheidung der onkotisch aktiven kleinen Moleküle findet eine Umverteilung des mittleren Molekulargewichtes der Gelatinelösung und der Gesamtkolloidkonzentration im Blut statt:

Das mittlere Molekulargewicht steigt durch die Verminderung der Serumproteine und die Ausscheidung der Gelatinefraktionen mit niedrigen Molekulargewicht an, gleichzeitig nimmt die Gesamtkolloidkonzentration ab, wodurch die Isoosmole des Blutes gestört wird. Eine Verminderung des intravasalen kolloidosmotischen Druckes bedeutet Abnahme der Wasserbindungskapazität und führt deshalb zu Wasserabstrom aus der Gefäßbahn in den Interstitialraum wodurch das Interstitialvolumen und der im Interstitium herrschende hydrostatische Druck erhöht werden.

Entsprechend fand Meßmer (93) bei isovolämischer Dilution mit Gelatinelösung (HAEMACCEL) eine Volumenzunahme des Thiosulfatraumes um 20-25 % bei gleich-

zeitiger Verminderung des Intravasalvolumens um 50 %.

Da eine sichere Methode, Gelatine extravasal quantitativ nachzuweisen, bisher nicht vorliegt, kann derzeit nicht mit Sicherheit entschieden werden, ob die Volumenzunahme des Interstitialraumes womöglich auf reinem Wasserabstrom aus der Gefäßbahn, wie oben als Folge der Diurese skizziert, oder aber auf der Filtration der Gelatinemoleküle durch die Kapillarwand im Bereiche der Endstrombahn beruht.

2. Transkapilläre Filtration

a) Gefäßwandpermeabilität

Die transkapilläre Filtration der Gelatinemoleküle ist abhängig von der Gefäßwandpermeabilität und dem Filtrationsdruck im Bereich der Endstrombahn. Die Gefäßwandpermeabilität wird, außer von der Form und Größe der Moleküle, vom Sauerstoffgehalt des Blutes beeinflusst, so daß bei Unterschreiten einer O_2 -Konzentration von 5 Vol% eine erhebliche Zunahme der Permeabilität festzustellen ist (4).

Da diese kritische O_2 -Konzentration im Verlauf unserer Versuche noch unterschritten wurde, muß eine gegenüber Normalverhältnissen gesteigerte Permeabilität angenommen werden.

Schon unter Normalbedingungen konnte Hoffmann (75) bei Beendigung der Infusion von 1000 ml einer 5 % Gelatinelösung (Mw 36700) nur noch 50 % der zugeführten Gelatinemoleküle intravasal nachweisen. Da 23 % im Urin ausgeschieden wurden, nimmt Hoffmann an, daß 22 % transkapillär filtrierte wurden.

Diese Befunde sprechen dafür, daß die im Verlauf unserer Versuche transkapillär filtrierte Gelatinemenge gegenüber Normalverhältnissen gesteigert war, doch ist zu berücksichtigen, daß außer der Gefäßwandpermeabilität auch der effektive Filtrationsdruck die filtrierte Gelatinemenge entscheidend beeinflusst.

b) Filtrationsdruck

Zwischen dem Filtrationsdruck ($P_{\text{filtr.}}$), dem intravasalen hydrostatischen (P_B) und kolloidosmotischen (t_B) Druck und dem interstitiellen hydrostatischen (P_G) bzw. kolloidosmotischen Druck (t_G) besteht die Beziehung:

$$P_{\text{filtr.}} = k \times (P_B - t_B + t_G - P_G) \quad (55)$$

Um den Filtrationsdruck ansteigen zu lassen, müßte demnach entweder der intravasale hydrostatische (Blut) Druck erhöht, oder aber der hydrostatische interstitielle Druck verringert werden. Wie jedoch aus Tab. 4 zu entnehmen ist, wurde der intravasale hydrostatische Druck bei isovolämischem Blutersatz durch Gelatinelösungen (art. Mitteldruck) stets verringert; andererseits ist aufgrund der von Meßmer beschriebenen interstitiellen Volumenzunahme statt einer Verminderung eher ein Anstieg des interstitiellen Druckes zu erwarten, so daß insgesamt in unseren Versuchen mit einer Abnahme des effektiven Filtrationsdruckes gerechnet werden muß.

Für die Zunahme des Interstitialraumes und Abnahme des Intravasalvolumens wäre somit nicht die transkapilläre Filtration der Gelatinemoleküle relevant sondern in erster Linie reiner Wasserabstrom aus der Gefäßbahn aufgrund gestörter Isoosmole, welche durch die schnelle renale Elimination der onkotisch am meisten wirksamen kleinen Moleküle hervorgerufen wird.

Daher können wir uns der Meinung von Lundsgaard, "daß eine gleichmäßige Verteilung der Gelatinemoleküle über den gesamten Extrazellulärraum erfolge" nicht anschließen. (83)

In Versuchen mit doppelt markierten HAEMACCEL Molekülen wurde von Zekorn (150) ermittelt, daß die Elimination des Gelatineanteils in zwei Stufen erfolgt: In den ersten 30-40 Minuten nach Infusion werden bereits 30 % aus der Gefäßbahn eliminiert; die weitere Ausscheidung soll dann wesentlich langsamer verlaufen, da die restlichen 70 % der infundierten Gelatinemoleküle erst in 11-16 Stunden (nach Tierspezies verschieden) ausgeschieden werden.

Dieses mit dem Begriff der "plastischen Halbwertszeit" umschriebene Verhalten der Gelatinekonzentration wird als relevant für die intravasale Verweildauer des infundierten Volumens der Gelatinelösung angesehen.

Unsere Blutvolumenmessungen nach Dilutionsstopp zeigten dagegen, daß die Volumenabnahme - offensichtlich unabhängig vom Gefäßfüllungszustand - trotz bereits bestehender Hypovolämie kontinuierlich zunimmt.

Die von Zekorn mitgeteilten Befunde werden hierdurch insofern nicht in Frage gestellt, als sie Messungen der Gelatinekonzentration betreffen, die aber, wie oben bereits angeführt, nicht mit dem Volumen der intravasal noch vorhandenen Gelatinelösung parallel verlaufen muß. Die Volumenwirkung einer kolloidalen Lösung wird

nämlich von ihrer Wasserbindungskapazität bestimmt, die mit steigender Konzentration zu-, mit steigendem Molekulargewicht dagegen abnimmt.

Solange die Veränderung des Molekulargewichtsspektrums der Gelatinelösungen in vivo nicht untersucht ist, muß angenommen werden, daß von der glomerulären Filtration und somit schnellen renalen Elimination präferentiell die kleineren Gelatinemoleküle erfaßt werden und deshalb schon nach kurzer Zeit ein Anstieg des mittleren Molekulargewichtes der intravasal noch vorhandenen Gelatinemoleküle erfolgt. Dadurch wird jedoch die Wasserbindungskapazität pro Gramm Gelatine gegenüber der Ausgangslösung verringert (s. oben), und die in vitro hyperonkotische Lösung wird in der Gefäßbahn hyponkotisch.

Messungen der Gelatinekonzentration, die diese Veränderung der Molekulargewichtsverteilung nicht berücksichtigen sondern für eine nach 6 Stunden nachgewiesene Gelatinekonzentration noch die in vitro bestimmte Wasserbindungskapazität resp. Volumenwirkung der Ausgangslösung voraussetzen, können deshalb zur Bestimmung der intravasalen Wirksamkeit einer Gelatinelösung nicht geeignet sein.

Lundsgaard vertritt die Ansicht, daß zwischen intravasaler und therapeutischer Wirksamkeit einer Plasmaersatzlösung keine Korrelation bestehe (82, 84).

Im Gegensatz zu dieser Auffassung zeigen die im vorhergehenden Kapitel mitgeteilten Überlebensraten und Überlebenszeiten bei vergleichbarem Dilutionsgrad auffällige Parallelität zu der unterschiedlichen Volumenwirkung der verwendeten Lösungen:

Kristalloidlösungen weisen bei schwächerem Volumeneffekt die geringste Überlebensrate auf, bei Verwendung von Dextran überleben dagegen die meisten Tiere.

Unsere eigenen Versuche haben ergeben, daß Gelatinelösungen sowohl in Bezug auf Volumenwirkung wie Überlebensrate eine Mittelstellung einnehmen.

Die Tatsache, daß bei Anwendung hypervolämischer Hämodilution (Gruppe V) sowohl die Überlebenszeit wie Überlebensrate (hochsignifikant) gegenüber isovolämischer Verdünnung gesteigert werden konnte, beweist klar den kausalen Zusammenhang zwischen Volumenwirkung und Überleben akuter Hämodilution.

Die Ansicht von Lundsgaard (82) dürfte damit widerlegt sein.

IV. Die Adaptationsmechanismen während akuter, extremer Hämodilution unter normo- und hypovolämischen Bedingungen

1. Bedeutung und Mechanismus der Herzzeitvolumen-Steigerung

Die in unseren Versuchen beobachtete Steigerung des Herzzeitvolumens (HZV) stellt ein allgemeines Prinzip akuter Hämodilution dar, wie die in Abb. 16 erfolgte Zusammenstellung der Daten aus der Literatur zeigt.

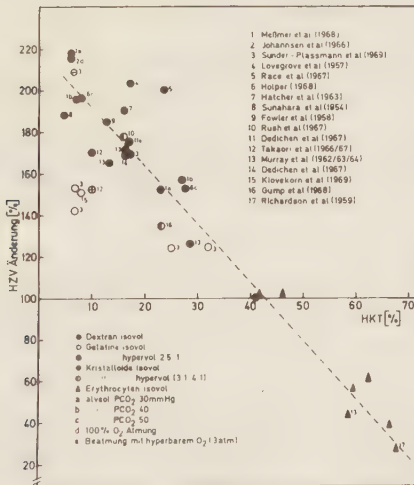


Abb. 16: Es fällt auf, daß die der Literatur entnommenen Werte, trotz unterschiedlicher Meßmethoden, sich gut um die gestrichelt gezeichnete Korrelationsgerade (aller Meßwerte) gruppieren.

Abszisse: Hämatokrit (%), Ordinate: HZV (%), Änderung

Die mitgeteilten Werte für Kirsalloidlösungen liegen dabei weit unter den Durchschnittswerten für kolloidale Lösungen, obwohl das entzogene Blutvolumen durch die drei bis vierfache Menge Ringer Lactatlösung ersetzt wurde.

Gump (56) fand bei Senkung des Hämatokrit auf 23 % nach dreifachem Blutersatz durch Ringerlösung nur eine HZV Steigerung von 35 %, Rush (113, 114) beschreibt eine Zunahme des HZV um 78 % bei Verminderung des Hämatokrit auf 16 %, bei Hämatokrit Abnahme auf 10 % stieg das HZV kurzzeitig um 100 %.

Takaori ersetzte die entzogene Blutmenge isovolämisch durch Ringer Lactatlösung; bei HKT Senkung auf 10 % beobachtete er jedoch nur eine Zunahme des HZV um 53 %. (137)

Dagegen wird bei isovolämischer Hämodilution mit kolloidalen Lösungen das HZV wesentlich höher und länger anhaltend gesteigert. Die ersten Berichte über das Verhalten des HZV bei Hämodilution mit Dextranlösung gibt Fowler (34, 35). Der Hkt Minimalwert betrug 13 %, das HZV wurde um 85 % gesteigert.

Die Mittelwerte aus Mitteilungen von Lovegrove (80) betragen 103 % Steigerung bei HKT Verminderung auf 17.5 %.

Murray (84, 85, 86) untersuchte eingehend den Zusammenhang zwischen Hämatokrit und HZV. Für eine Hkt Abnahme auf 14.2 % gibt er eine HZV Steigerung von 65 % an, für HKT Werte bei 16.7 % ergeben sich 67-71 % Zunahme.

Hatcher mißt bei einer Hkt Abnahme auf 14 % eine HZV Steigerung von 90 % (64, 65),

Glick ermittelte eine HZV Steigerung von 119 % bei Hkt Senkung auf 13.6 %. (42)

Johannsen (75) senkte den Hkt akut auf 6 %; bei Beatmung mit reinem Sauerstoff steigerten die Tiere das HZV um 115 %.

Dedichen (24) beobachtete bei Hkt Verminderung auf 17.6 % eine HZV Zunahme von 67 % bei Atmung von Raumluft und von 76 % unter Beatmung mit hyperbarem Sauerstoff von drei ATM.

Takaori (136) und Meßmer (92, 93) benutzten das exakt gleiche Hemodilutionsmodell wie für unsere Versuche beschrieben.

Takaori gibt für Hkt Verminderung auf 10 % eine HZV Zunahme von 70 % an, Meßmer bei Hkt Abnahme auf 7.5 % eine HZV Steigerung von 96 %; bei Hämodilution bis zu einem Hkt von 6.2 % resultierte eine HZV Zunahme von 116 %.

Alle für Dextranlösung erhobenen Befunde wurden bei isovolämischem Blutersatz unter normovolämischen Bedingungen mitgeteilt.

Literaturbefunde über isovolämische Hämodilution mit Gelatinelösungen, die Angaben über Hkt Senkung und HZV Zunahme enthalten, fehlen dagegen bis heute. Bei hypervolämischer Dilution durch Infusion von 10 ml/kg PLASMAGEL berichtet Maroske (90) über eine initiale Zunahme des HZV um 56 %. Trotz hypervolämischer Ausgangslage betrug dieser Anstieg nach einer Stunde nur noch 4.5 %.

An Patienten dokumentierte Staib (130) die Wirkung von 20 ml/kg PLASMAGEL. Die HZV Zunahme betrug zwar 42 %, die Patienten waren jedoch ebenfalls hypervolämisch. Von Schmidt (121) wurde nach Infusion von 500 ml HAEMACCEL innerhalb von fünf Minuten ein HZV Anstieg um 34 % beobachtet, ebenso nach Infusion von 1000 ml innerhalb von 20 Minuten, doch fehlen auch hier Angaben über das Verhalten von Hkt und Blutvolumen.

Unsere Ergebnisse für die HZV Steigerung während isovolämischer Hämodilution bis zu Hkt Konzentrationen von 6-8 % liegen mit 41-53 % signifikant niedriger als die für Dextran mitgeteilten Befunde (siehe Abbildung). Die Punkte, die diesen Meßwerten auf der Abbildung entsprechen, liegen daher ausnahmslos unterhalb der Mittelwertsgeraden.

Die vergleichsweise schwache Wirkung der Gelatinelösungen auf das Herzzeitvolumen wurde bisher zwar von Schmidt (121) betont, aber nicht mit der Volumenwirkung der Lösungen in Zusammenhang gebracht. In der Gruppe V unserer Versuche die maximale Zunahme des HZV aufgrund des hypervolämischen Blutersatzes 107 %. Da dieser Wert oberhalb der Mittelwertsgeraden liegt, bedeutet das, daß auch mit Gelatinepräparaten prinzipiell eine adäquate HZV Steigerung erreicht werden kann, wenn die Dosierung so hoch gewählt wird, daß während der gesamten Versuchsdauer eine Hypovolämie verhindert wird.

Damit ist der Ansicht von Lundsgaard widersprochen, der annimmt, daß zur Erzielung des gleichen therapeutischen Effektes Gelatinelösung nicht in höherer Dosierung anzuwenden wäre als Dextran (82).

Nach unseren Erfahrungen muß der Quotient aus infundierter Gelatinelösung und entzogener Blutmenge 2.5/1 betragen, wenn der gleiche HZV Effekt wie mit isovolämi-Dextrandosierung erzielt werden soll. Die Tatsache, daß bei diesem speziellen Vorgehen zwei Tiere am Lungenödem verstarben, obwohl eine Hypervolämie während des

Versuches durch Blutvolumen- und ZVD Messung mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, beweist die große Problematik des Blutersatzes mit Gelatinelösungen: Einerseits wird bei isovolämischem Ersatz weder ein adaequater Volumeneffekt noch HZV Anstieg gewährleistet, andererseits bei hypervolämischer Dosierung das Risiko eines Lungenödems signifikant erhöht; da die Tiere bei diesem Vorgehen im Mittel 10,5 g/kg Gelatine erhielten, ist die Entstehung eines toxischen Lungenödems denkbar, denn innerhalb dieses Dosisbereiches liegen bisher keine Untersuchungen über die Nebenwirkungen von Gelatinelösungen vor.

Mechanismus der HZV Steigerung

Nicht beantwortet ist bislang die Frage, wie die stets zu beobachtende Steigerung des Herzzeitvolumens unter akuter Hämodilution zustandekommt.

Von unserer Versuchsanordnung ausgehend kommen folgende Faktoren in Betracht:

- 1) Nerval-humorale Beeinflussung
 - a) Sympathico-adrenale Stimulation
 - b) Chemorezeptorische Afferenzen
- 2) Hämodynamische Faktoren
 - a) Verminderte O_2 -Blutkonzentration
 - b) Verhalten der Blutviskosität während akuter Hämodilution
 - c) Verhalten des Blutströmungswiderstandes

1a) Sympathico-adrenale Stimulation

Aufgrund der parasympathicolytischen Wirkung des zur Narkose verwendeten NEMBUTAL^R (31, 101), zeigen alle Tiere hohe Ausgangswerte der Herzfrequenz zwischen 140 und 156 Schlägen/Minute. Diese hohe Ausgangsfrequenz wurde maximal noch um weitere 40 % gesteigert. Auch ohne Katecholaminbestimmung im Blut darf daher angenommen werden, daß durch die Entblutungsschritte aus der Art. femoralis (10 ml/kg

innerhalb von 60-80 sec.) der hohe adrenergische Ausgangstonus noch zusätzlich gesteigert wurde.

Grundsätzlich scheinen jedoch die für unsere Versuche natürlich nicht auszuschließen- den adrenergischen Impulse des autonomen Nervensystems für die Höhe des HZV Anstieges während akuter Hämodilution von untergeordneter Bedeutung zu sein, denn Lovegrove (80) zeigte, daß weder Adrenalectomie noch Ganglienblockade die HZV Steigerung während akuter Hämodilution limitiert. Mit Plasma oder Dextranlösung wurde der Hkt akut auf 17.5 % gesenkt und die resultierende Zunahme des HZV in drei Gruppen untersucht:

1. Normale Kontrolltiere, 2. Drei Wochen vor Versuch adrenalectomierte Tiere, 3. adrenalectomierte Tiere unter zusätzlicher Ganglienblockade mit Pentholonium (ANSOLYSEN^R). Überraschend zeigte sich der höchste HZV Anstieg in Gruppe drei, deren Tiere am meisten gegen sympathische Afferenzen abgeblockt waren.

Gowdey (46) schaltete dagegen lediglich die β -Rezeptoren der Versuchstiere mit Dichlorisoproterenol aus. Auch er beobachtete bei akuter Hämodilution bis zu einer Hkt Konzentration von 15 % eine Zunahme des HZV um 77 %.

Nahezu identische Werte ergeben sich in Versuchen mit totaler chirurgischer Denervierung des Herzens: Bei Senkung des Hkt auf 13.6 % konnte unter diesen Bedingungen eine HZV Zunahme um 77 % nachgewiesen werden, während allerdings die unbehandelten Kontrolltiere das HZV bei gleichem Dilutionsgrad um 119 % steigerten. In einer dritten Gruppe steigerten Tiere mit chronisch denerviertem Herzen und zusätzlicher Reserpinbehandlung drei Tage vor Versuch bei einer Hkt Abnahme auf 12 % das Herzzeitvolumen um 95 %. (42)

Der Autor bemerkt, daß bei den Tieren mit denerviertem Herzen die Schlagvolumenzunahme wesentlich ausgeprägter war als bei den Kontrolltieren, die dagegen mehr die Herzfrequenz steigerten.

Wenn aufgrund dieser Befunde ein Zusammenhang zwischen sympatho-adrenalem System und HZV Steigerung auch für unsere Versuche mit intakten Tieren keineswegs ausgeschlossen werden kann, so ist doch die Feststellung gerechtfertigt, daß grundsätzlich adrenergische Impulse zur HZV Steigerung unter akuter Hämodilution nicht benötigt werden.

1b) Chemorezeptorische Afferenzen

Weiter denkbar wäre eine Beziehung zwischen HZV Zunahme und Einfluß der Chemorezeptoren des Carotissinus, denn Gowdey (48) fand bei Umspülung dieser Rezeptoren mit hypoxischem Blut eine Steigerung der Herzmuskel Kontraktilität bei abnehmender Herzfrequenz.

Murray (96) schließt jedoch die Wirkung O_2 -empfindlicher Chemorezeptoren durch seine Versuche bei Beatmung mit reinem Sauerstoff aus. Ebenso wie die Untersuchungen von Dedichen (24) mit Verwendung einer Überdruckkammer und Beatmung mit hyperbarem Sauerstoff zeigt sich in den Untersuchungen von Murray, daß auch bei 100 % O_2 -Sättigung des venösen Blutes eine vom Kontrollwert nicht abweichende Steigerung des HZV auftritt.

Isolierte Durchströmung des Zentralnervensystems mit hypoxischem Blut schließlich (27) führte zwar zu gesteigerter Herzmuskelkontraktilität und Zunahme der Herzfrequenz, doch führt Downing diese Veränderungen auf eine direkte Stimulierung des Sympathicus zurück, die, wie oben gezeigt, für die HZV Steigerung unter Hämodilution aber entbehrlich ist.

Da für unsere Versuche intakte Tiere verwendet wurden, muß zwar angenommen werden, daß nerval-humorale Afferenzen die endgültige Höhe des HZV Anstieges beeinflussen, die Untersuchungen von Lovegrove, Glick, Gowdey und Downing lassen jedoch den Schluß zu, daß diese nicht die primäre Ursache der HZV Zunahme darstellen können.

Deshalb müssen als Kausalfaktoren von der Innervation unabhängige Veränderungen der Hämodynamik herangezogen werden, die vor allem die Verminderung der O_2 -Blutkonzentration und Blutviskosität betreffen.

2a) Verminderte O_2 -Blutkonzentration

Einen ursächlichen Zusammenhang zwischen verminderter O_2 -Kapazität und Zunahme des Stromzeitvolumens demonstrierte Crawford: Bei isolierter Durchströmung der Hinterpfote des Hundes mit Blut abnehmender O_2 -Konzentration stieg das Stromzeitvolu-

men der Art. femoralis maximal um 150 %. Diese Zunahme des SZV erklärt Crawford durch eine Vasodilatation aufgrund hypoxiebedingter Entspannung der Gefäßmuskelfasern. (18)

Auf unsere Versuchsanordnung übertragen würde das bedeuten, daß durch die Verminderung der O_2 -Blutkonzentration eine Vasodilatation peripherer Stromgebiete - besonders im Bereich der Arteriolen - hervorgerufen wird. Nach dem Hagen Poisseulle'schen Gesetz kann bei geringer Gefäßquerschnittsvergrößerung unter gleichbleibender Druckarbeit das Stromzeitvolumen (HZV) erheblich ansteigen, weil der Gesamtströmungswiderstand gesenkt wird.

Diese Theorie wird durch die Befunde von Clark (16) und Gowdey (47) experimentell bestätigt: Durch Gabe von Anilin wurden bis zu 60 % des Hämoglobins in Methämoglobin überführt.

Wurde so der O_2 -Gehalt des Blutes auf 7.5 Vol% gesenkt, resultierte eine Zunahme des HZV von 44 %.

Aus der Tatsache, daß der erhaltene HZV Anstieg aber geringer ist als die unter Hämodilution resultierende Steigerung und in der Abb. 16 der korrespondierende Wert unterhalb der Mittelwertsgeraden liegt, muß gefolgert werden, daß das Herzminutenvolumen unter akuter Hämodilution außer durch verminderte O_2 -Blutkonzentration noch durch zusätzliche Faktoren gesteigert wird.

Obwohl auch Hatcher (65) eine Abnahme des peripheren Widerstandes beobachtete, glaubt er nicht, daß O_2 -Mangel aufgrund einer Vasodilatation zur HZV Zunahme führt, sondern durch Entstehung einer direkt herzstimulierenden Substanz (cardiotonic agent): Durch isovolämische Hämodilution mit Dextranlösung senkte er den Hb Gehalt von Hunden innerhalb von fünf Minuten auf 7 g% und transfundierte dieses "anämische" Blut auf Empfängertiere (15 ml/kg). Die Spendertiere steigerten das HZV eine Stunde nach der Hb Verminderung um 90 %, wogegen die maximale HZV Zunahme der Empfängertiere erst drei Stunden nach der Bluttransfusion auftrat und nur 40 % betrug. In einer zweiten Serie atmeten Hunde 15 Minuten lang ein 6 % O_2 enthaltendes Luftgemisch und steigerten das HZV um 60 %.

Transfusion dieses "hypoxischen" Blutes auf normovolämische Empfängertiere bewirkte eine fast identische Zunahme des HZV um 55 %.

Daraus folgert Hatcher, daß im Blut der Spendertiere nach der Periode der Anämie bzw. Hypoxie eine Substanz vorhanden war, (cardiotonic agent), die nach Transfusion auf die Empfängertiere die HZV Steigerung auslöste.

Da aber für die Empfängertiere keine Werte für das Intravasalvolumen, die O_2 -Blutkonzentration und den Hämatokrit mitgeteilt werden, muß angenommen werden, daß die Empfängertiere nach der Infusion des anämischen bzw. hypoxischen Blutes, außer einer Hypervolämie ebenfalls eine Hkt Verminderung bzw. Abnahme der O_2 -Blutkonzentration aufwiesen. Hachers Schlußfolgerung erscheint demnach etwas fraglich, da nach Crawford (s. S. 57) Hypoxie und nach Dedichen (24) Hkt Senkung per se zur HZV Steigerung führen, eine spezifisch "herzstimulierende" Substanz daher nicht benötigt wird.

Dedichen (24) konnte unter Beatmung der Versuchstiere mit hyperbarem Sauerstoff (3 ATM) bei HKT Verminderung auf 17.6 % eine Zunahme des HZV um 76 % nachweisen, obwohl der venöse O_2 -Partialdruck 495 mm Hg betrug und somit weder die venöse O_2 -Blutkonzentration noch die venöse Hb O_2 -Sättigung vermindert wurde. Einziger gegenüber Normalblut veränderter Parameter in Dedichens Versuchen war die Verminderung der Blutviskosität als Folge der Hämatokritsenkung.

Auch Fowler (36) beobachtete eine Zunahme des HZV bei Verminderung der Blutviskosität aber konstanter O_2 -Blutkonzentration. Übereinstimmend mit Glick (42), Halmagyi (62), Race (103), Replogle (108), Richardson (110), Murray (95) und Schenk (119) sehen daher Dedichen und Fowler in der Viskositätssenkung des Blutes die Hauptursache der HZV Steigerung unter Hämodilution.

Dieser Schluß scheint u. a. deshalb berechtigt, weil die von Dedichen mitgeteilten Werte für die HZV Zunahme in der Abbildung genau auf der Mittelwertsgeraden der Werte liegen, die in Versuchen unter Beatmung mit Raumluft erhalten wurden. Hierdurch ist bewiesen, daß eine gleichzeitige Senkung von O_2 -Blutgehalt und Blutviskosität keine höhere HZV Steigerung bewirkt als die Verminderung der Blutviskosität allein.

Somit ist nicht die Abnahme der O_2 -Blutkonzentration als Kausalfaktor der HZV Stei-

gerung unter Hämodilution anzusehen, sondern die Verminderung der Blutviskosität.

Verhalten der Blutviskosität während akuter Hämodilution

1. Verminderung des Hämatokrit

In erster Linie ist die Verminderung der Blutviskosität unter akuter Hämodilution auf die Abnahme der Hämatokritkonzentration zurückzuführen, denn Hkt und Viskosität bilden die in der Abbildung 17 dargestellte Exponentialfunktion (143, 28, 109, 39).

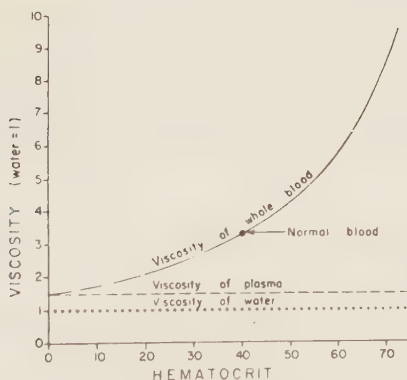


Abb. 17: Das Verhalten der Blutviskosität bei Veränderung der Hkt Konzentration.

Ordinate: Viskosität relative (Wasser = 1)

Abszisse: Hämatokrit (%)

Durchgezogene Kurve: Viskosität von Vollblut, gestrichelte Linie: Plasma-
viskosität, gepunktete Linie: Viskosität von Wasser

Aus: R. E. Wells and E. W. Merrill (145)

Aus dem Kurvenverlauf in Abb. 17 geht hervor, daß, ausgehend von einer Hämatokritkonzentration von ca. 20 % konstante Zunahmen des Hkt immer größere Viskosi-

tätssteigerungen zur Folge haben. Bei einer Hkt Zunahme von 50 auf 60 % steigt deshalb die Viskosität um einen viel größeren Betrag an, als bei einem Anstieg des Hkt von 20 auf 30 %.

Aus der Abbildung ergibt sich weiter, daß eine Hkt Senkung unter 20 % keine wesentliche Abnahme der Blutviskosität mehr bewirkt. Da das HZV, wie Dedichen zeigen konnte, sich umgekehrt proportional zur Blutviskosität verhält, ist zu erwarten, daß aus einer Verminderung des Hkt unter 20 % keine Zunahme des HZV mehr resultieren kann, die allein auf eine Verminderung der Viskosität zurückzuführen wäre. Die aus der Abb. 16 ersichtliche weitere HZV Zunahme unterhalb dieser Hkt Grenzkonzentration muß deshalb auf der von Crawford (s. S. 56) beschriebenen Widerstandserniedrigung durch hypoxiebedingte Vasodilatation beruhen. Die Wirksamkeit dieses Regulationsmechanismus wird noch diskutiert (s. S. 67).

Analog zum Verhalten der Blutviskosität fand Race anhand isovolämischer Dilutionsversuche den steilsten HZV Anstieg nur bis zu einer Hkt Konzentration von 20 %; weitere Dilution dagegen ließ nur noch eine geringgradige Zunahme des HZV erkennen. (103)

Andererseits muß das Herzzeitvolumen abrupt verringert werden, sobald der Hämatokrit über 40 % ansteigt, da im Bereich dieses Kurvenabschnitts (s. Abb. 17) die Viskosität schon bei geringen Hkt Zunahmen sehr stark erhöht wird.

Diese Annahme wird durch die Untersuchungen bei akuter Polycythämie von Weisse (146), Richardson (110), Murray (95) und Replogle (118) voll bestätigt.

Schon bei einem Hkt Anstieg von 35 auf 45 % sank das HZV um 21 %. Wurde der Hämatokrit weiter auf 58 % erhöht, betrug das HZV nur noch 43 % des Ausgangswertes.

Aufgrund dieser Ergebnisse scheint die Annahme berechtigt, daß zwischen Hkt und HZV nicht, wie in Abbildung 16 vereinfacht dargestellt, eine lineare Korrelation sondern eher eine exponentielle Beziehung besteht.

Erste Ergebnisse eigener Untersuchungen scheinen dies zu bestätigen.

Außer vom Hämatokrit hängt die Blutviskosität noch ab von der
Plasmaviskosität
Erythrocytenaggregationstendenz

Temperatur

und den in vivo vorliegenden Schergraden.

Blut ist - rheologisch gesprochen - eine pseudoplastische Flüssigkeit, d. h. Blutproben gleicher Hkt Konzentration und gleicher Temperatur weisen sehr unterschiedliche Viskositätswerte auf, wenn diese bei verschiedenen Schergraden gemessen werden (102 a, 109, 28, 104, 119, 128, 39, 140, 145).

Abb. 18 erläutert die Zusammenhänge:

Besteht zwischen zwei gleichgroßen Schichten (A) einer Flüssigkeit im Abstand dx aufgrund zweier unterschiedlicher Geschwindigkeiten (v_1 und v_2) ein Geschwindigkeitsgradient dv , der durch eine gerichtete Krafteinwirkung (F) hervorgerufen wird, so gilt nach NEWTON folgende Beziehung:

$$\frac{F}{A} = \frac{dv}{dx} \cdot \eta$$

Da der Quotient $\frac{dv}{dx}$, der die unterschiedlichen Geschwindigkeiten der Schichten im Verhältnis zu ihrem Abstand definiert, ein Maß für die "Scherung" innerhalb der Flüssigkeit

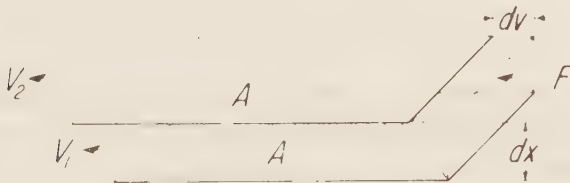


Abb. 18: Erklärung im Text

keit ist, wird er als "Schergrad" bezeichnet (sec^{-1}). Der Begriff $\frac{F}{A}$ dagegen enthält die Kraft pro Flächeneinheit, die die Scherung der Flüssigkeit bewirkt, weshalb er als Scherkraft ($\frac{\text{dyn}}{\text{cm}^2}$) bezeichnet wird. Die Auflösung der Gleichung nach η ergibt für die Viskosität:

$$\eta = \frac{F}{A} \times \frac{dx}{dv} \quad \text{oder auch: Viskosität} = \frac{\text{Scherkraft}}{\text{Schergrad}}$$

Wie die Abbildung 19 erkennen läßt, ist dieser Quotient für Blut keine Konstante, denn bei Abnahme des Schergrades nimmt die Blutviskosität zu, was für alle pseudoplastischen Flüssigkeiten bezeichnend ist.



Abb. 19: Verhalten der Blutviskosität bei Messung unter verschiedenen Schergraden und Hämatokritkonzentrationen bei konstanter Temperatur mit einem Rotationsviskosimeter.

Ordinate: Blutviskosität (cP) (Centipoise)

Abszisse: Schergrad (sec^{-1})

Erklärung im Text

Aus: P. W. Rand et al. (104)

Aus der Abbildung 19 geht weiterhin hervor, daß besonders Blutproben mit hoher Hämatokritkonzentration bei Erniedrigung des Schergrades ausgeprägte Viskositäts-

zunahmen erkennen lassen. Nach den Untersuchungen von Rand (104) und Wells (145) beginnt diese Viskositätssteigerung bereits bei Erniedrigung des Schergrades unter 50 bzw. 120 sec^{-1} . Mit empfindlicherer Meßeinrichtung, die eine extreme Verminderung des Schergrades gestattet, beobachtete dagegen Dintenfass (26) den stärksten Viskositätsanstieg erst bei Schergraden unter 5 sec^{-1} . Extrem kleine Schergrade (0.006 sec^{-1}) lassen einen Anstieg der Vollblutviskosität um mehr als das Hundertfache des Kontrollwertes erkennen (15). Da die pseudoplastische Fließeigenschaft des Blutes überwiegend auf dem Gehalt an polymorphen, unsymmetrischen Partikeln beruht, (Erythrocyten, Thrombocyten, Leukocyten, Chylomicronen und Fibrinogen) zeigt Blut nur bis zu einer Hämatokritkonzentration von ca. 20 % ausgeprägte Viskositätsänderungen in Abhängigkeit vom Schergrad. Wie aus der Abb. 19 zu ersehen, ändert sich unterhalb dieser Hkt Konzentration, jedenfalls innerhalb der untersuchten Schergrenzen, die Blutviskosität nur unwesentlich. Die Höhe der in vivo vorliegenden Schergrade ist zwar nicht direkt meßbar, doch wird sie u. a. entscheidend beeinflusst vom Gefäßradius und der Blutströmungsgeschwindigkeit, die vom Verhalten des Herzminutenvolumens abhängt. Aufgrund der signifikant geringeren Zunahme des HZV während isovolämischer Hämodilution mit Gelatinelösungen, muß daher angenommen werden, daß, verglichen mit Dextranlösung, Gelatinelösungen auch bei identischer Hämatokritkonzentration die Blutviskosität in geringerem Maß senken, da bei ihrer Anwendung eine geringere Erhöhung der in vivo vorliegenden Schergrade erfolgt.

Aufgrund größerer intravasaler Wirksamkeit der Dextranlösung wird daher die Blutviskosität einmal durch die ausgeprägtere Hkt Senkung, zum anderen durch die Erhöhung der Schergrade mehr gesenkt als bei isovolämischem Blutersatz mit Gelatinelösungen.

Einfluß der Erythrocytenaggregation

Wird während akuter Hemodilution die Blutströmungsgeschwindigkeit nicht erhöht, so muß, besonders im Bereich der postkapillären Venolen, eine Aggregation der Erythrocyten auftreten, da die Suspensionsstabilität gegenüber Normalblut verringert ist,

denn die Aggregationstendenz wird kleiner mit zunehmender Strömungsgeschwindigkeit und größer bei abnehmender Suspensionsstabilität.

Tayo Yao (140) und Gelin (37, 38, 42) stellten fest, daß Aggregation von Erythrocyten die Viskosität von Blut empfindlich erhöht, weil ein Teil der vorhandenen Scherkraft (in vivo das HZV) zur Auflösung der Aggregate eingesetzt werden muß und daher keine Blutstrombeschleunigung bewirken kann (sog. "Yield shear stress").

Da nach Hint (70) Dextran im Vergleich zu Gelatinelösungen bei gleicher Konzentration und gleichem Molekulargewicht eine geringere aggregierende Wirkung aufweist und infolge höherer HZV Steigerung auch die Blutströmungsgeschwindigkeit stärker beschleunigt wird, muß angenommen werden, daß trotz in vitro höherer Konzentration Dextranlösung in vivo die Aggregationstendenz weniger steigert als die von uns verwendeten Gelatinelösungen.

Steigende Gelatinekonzentration im Blut führt zu einer progredienten Senkungsbeschleunigung der Erythrocyten (49). Bei Ausgleich eines identischen Volumendefizites muß berücksichtigt werden, daß Gelatinelösungen aufgrund des schwächeren Volumeneffektes wesentlich höher dosiert werden müssen als Dextranlösung. Besonders bei massiver Zufuhr der Gelatinelösung anhand einer Schnellinfusion muß daher die Suspensionsstabilität der Erythrocyten erheblich vermindert werden, da hohe initiale Gelatinekonzentrationen erreicht werden.

Verhalten der Plasmaviskosität

Gegenüber der Verminderung der Gesamtviskosität durch Hämatokritsenkung, Schergraderhöhung und Strömungsbeschleunigung fällt das Verhalten der Plasmaviskosität während akuter Hemodilution weniger ins Gewicht, denn die Gesamtviskosität kann schergradabhängig zwischen 4.5 CP und einigen hundert CP schwanken. Die relative Viskosität von Plasma dagegen beträgt konstant nur 1.9-2.3.

Plasma ist im Gegensatz zu Vollblut eine Newton'sche Flüssigkeit, seine Viskosität ist also schergradunabhängig und wird bei konstanter Temperatur nur durch die Konzentration und das mittlere Molekulargewicht der gelösten Kolloide bestimmt.

Da in unseren Versuchen bis zum Hkt Tiefpunkt nahezu alle Plasmaproteine entzogen werden (76 a), ist zu diesem Zeitpunkt die Plasmaviskosität nahezu ausschließlich abhängig von der Konzentration und dem mittleren Molekulargewicht des im Plasma verbleibenden Fremdkolloids. Dabei hat die im Vergleich zu Gelatinelösungen (1.9-2.1) höhere Eigenviskosität der Dextranlösung (3.4), die in vitro zu einer Erhöhung der Plasmaviskosität führt (49, 123) wenig Bedeutung für die Verhältnisse in vivo, da dort die Veränderung der Plasmaviskosität durch die Wasserbindungskapazität (s. S. 54) und die intravasale Verweildauer einer Lösung bestimmt wird.

Gelatinelösungen besitzen einen zahlenmäßig großen Anteil kleiner Moleküle, für die eine schnelle renale Ausscheidung charakteristisch ist. Da die größeren Gelatinemoleküle - im HAEMACCEL z. B. wurden Spitzenaggregate mit einem MG von 360000 nachgewiesen (68 a) - jedoch länger intravasal verbleiben, ist mit einem Anstieg des mittleren Molekulargewichtes der im Plasma gelösten Kolloide und somit auch mit einer Zunahme der Plasmaviskosität zu rechnen. Besonders zu beachten ist noch, daß aufgrund der gleichzeitigen intravasalen Volumenabnahme diese Makromoleküle zusätzlich noch konzentriert werden, woraus eine weitere Viskositätszunahme des Plasmas resultieren muß. Die Dextranlösung besitzt zwar ebenfalls einen bisher nicht genau definierten Prozentsatz kleiner Moleküle, die filtriert werden können, entscheidend ist aber, daß im Gegensatz zur Gelatinelösung die Wasserbindungskapazität der verbleibenden Dextranmoleküle in vivo über mehrere Stunden noch der einer normalen Plasmaproteinkonzentration entspricht.

Wie die Blutvolumenmessungen von Holper (73) zeigen, kompensieren auch bei isovolämischem Blutersatz die verbleibenden Dextranmoleküle für die renal ausgeschiedenen und halten das Blutvolumen konstant.

Daher ist zu erwarten, daß bei isovolämischer Hämodilution in vivo die Plasmaviskosität bei Verwendung von Dextranlösung keinesfalls höher ist als bei isovolämischer Anwendung von Gelatinelösungen.

Bei isovolämischer Hämodilution wird somit die GESAMTBLUT-VISKOSITÄT in allen Stromgebieten durch Dextranlösung wesentlich stärker gesenkt als durch Gelatinelösung, da der Hämato-

krit durch den stärkeren Dilutionseffekt mehr verringert und das Schergefälle aufgrund der erhöhten Blutströmungsgeschwindigkeit mehr gesteigert wird. Zudem wird die bei Gelatineanwendung verminderte Suspensionsstabilität der Erythrocyten durch die Strömungsbeschleunigung kompensiert.

c) Verhalten des Blutströmungswiderstandes

Die Abnahme der Blutviskosität während akuter Hämodilution bewirkt eine Verminderung des Strömungswiderstandes sowohl des arteriellen (Druck-) wie des venösen (Kapazitäts-)Systems.

Die Folge der geringeren Viskosität auf der venösen Seite ist eine Zunahme des venösen Rückstroms, die so erheblich ist, daß trotz des verminderten Intravasalvolumens in unseren Versuchen ein Anstieg des rechten Vorhofdruckes beobachtet wurde. Übereinstimmend damit berichten Brannon (11), Fowler (34, 36), Gowdey (48), Murray (94), Race (103) und Takaori (136) über eine Zunahme des Vorhofdruckes bei akuter Hemodilution, obwohl keine Veränderungen des Intravasalvolumens auftraten.

Aufgrund dieser Steigerung des Vorhofdruckes kann das Schlagvolumen und damit das HZV erhöht werden. Daher beruht der HZV Anstieg überwiegend auf einer Zunahme des Schlagvolumens und nicht der Herzfrequenz (s. S. 22).

Auf der arteriellen Seite folgt aus der Viskositätssenkung eine Verminderung des peripheren (Druck) Widerstandes, die nach dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz ohne zusätzliche Herzarbeit eine Steigerung des HZV ermöglicht.

Für den Anstieg des Herzzeitvolumens bei akuter Hämodilution ist somit der erhöhte rechte Vorhofdruck bei Abnahme des arteriellen Widerstandes relevant.

Da diese Voraussetzungen jedoch erst durch die Senkung der Blutviskosität geschaffen werden, halten wir in Übereinstimmung mit Dedichen et al. (24, 36, 57, 11) vor allem die Verminderung der Blutviskosität für die Zunahme des HZV unter akuter Hämodilution für entscheidend.

Außer durch die Viskositätssenkung wäre eine Verminderung des peripheren Widerstandes bei Hkt Konzentrationen unter 20 % ebenfalls aufgrund hypoxiebedingter Vasodilatation (Crawford) denkbar. Nach den Befunden von Johannsen (75) ist die dadurch hervorgerufene zusätzliche Steigerung des HZV aber sehr gering.

Wie oben dargelegt, kann diese Viskositätsabnahme nach Infusion von Gelatinelösungen nicht so ausgeprägt sein, wie nach Dextranlösung. Hierin sehen wir primär den Grund für die schwächere Wirkung der Gelatinelösungen auf das Herzzeitvolumen. In unserer Versuchsanordnung wurde, kenntlich an der signifikanten Abnahme des Schlagvolumens und des Zentralvenendruckes, das HZV zusätzlich durch eine Abnahme des Intravasalvolumens limitiert.

V. Verhalten der O_2 -Transportkapazität während akuter Hämodilution

Die O_2 -Transportkapazität des Blutes errechnet sich aus dem O_2 -Blutgehalt ($Hb \text{ g\%} \times 1.34$) und dem Herzminutenvolumen.

Aufgrund des verminderten O_2 -Blutgehaltes kann daher nur durch Zunahme des HZV ein Absinken der O_2 -Transportkapazität während akuter Hämodilution verhindert werden.

Unter normovolämischen Bedingungen bewirkt die Hämatokritverminderung eine exponentielle Senkung der Blutviskosität (s. S. 59) die in vollem Ausmaß (exponentiell) zur Steigerung des HZV wirksam wird. Der O_2 -Blutgehalt dagegen muß, bei einer Hkt Senkung, da zwischen beiden eine lineare Funktion besteht, weniger abnehmen als die Blutviskosität. Es wäre deshalb denkbar, daß innerhalb bestimmter Grenzen (Hkt 40-20 %) aus einer Verringerung des Hämatokrit insgesamt eine Zunahme der O_2 -Transportkapazität resultiert.

Murray (94), Race (103) und Gump (56) sind allerdings der Ansicht, daß die Zunahme des HZV unter Hämodilution nicht ausreicht, um die verminderte O_2 -Blutkonzentration zu kompensieren und die O_2 TK konstantzuhalten, doch widersprechen ihnen Crowells Ergebnisse (21, 22), die eindeutig beweisen, daß nicht Tiere mit einem Normalhämatokrit von 45 % die größte Schockresistenz aufweisen, sondern Tiere mit einer Hkt Konzentration von 35 % (als Index für Schockresistenz wurde der Zeitraum von Ent-

blutung bis zur Zurücknahme aus dem Reservoirgefäß (Uptake) gewählt).

Daraus folgt, daß die günstigsten Bedingungen für den O_2 -Transport offensichtlich nicht bei einem Hkt von 45 sondern 35 % vorliegen.

Dieser überraschende experimentelle Befund Crowells (22) wird durch die Ausführungen von Hint (70) voll bestätigt:

Ausgehend von der Voraussetzung, daß das HZV sich umgekehrt proportional zur Blutviskosität verhalte, errechnete Hint aus den von Rand (104) angegebenen Viskositätswerten die O_2 -Transportkapazität für Hkt Konzentrationen von 0 - 80 %.

Wie die Abbildung 20 erkennen läßt, liegt das mögliche Maximum der O_2 TK unter diesen Voraussetzungen tatsächlich nicht bei einem Hkt von 45 % vor, sondern zwischen 30 und 35 %, weil die aus der Viskositätssenkung resultierende HZV Steigerung die Verminderung der O_2 -Blutkonzentration überkompensiert.

Der rechte Kurvenabschnitt demonstriert, daß bei Hkt Zunahme über 45 % aufgrund der abrupten HZV Verminderung (s. S. 60) die stärker ist als es der Hämoglobinvermehrung entspricht, die O_2 -Transportkapazität steil abfällt.

Ausführungen von Crowell (20), Haynes (67) und Dreizen (28) besagen, daß die aus Hkt Veränderungen resultierende Zunahme des Stromzeitvolumens zahlenmäßig nur dann genau angegeben werden kann, wenn der Radius der zur Messung in vitro benutzten Glaskapillare bzw. in vivo der Gefäßquerschnitt bekannt ist. Für das Verhalten der Viskosität im Kapillarbereich muß darüberhinaus berücksichtigt werden, daß in Gefäßen mit Halbmessern unter 0.2 mm die Viskosität wesentlich niedriger ist als in großen Gefäßen (Fahraeus-Lindquist Effekt), was besonders bei Berechnung der Viskosität für hohe Hämatokritwerte zu Fehlern führen kann.

Obwohl dieses Viskositätsverhalten in dem Diagramm von Hint zur Berechnung des Stromzeitvolumens nicht berücksichtigt und vereinfachend die Viskositätswerte bei konstantem Schergrad (21 sec^{-1}) verwendet wurden, zeigt Abbildung 21, daß die von unserer Arbeitsgruppe (Holper, Klövekorn) unter Verwendung von Dextran gemessenen Werte den von Hint errechneten Kurvenverlauf bestätigen. (73, 76a)

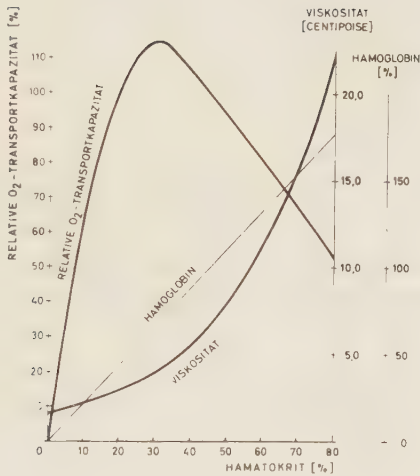


Abb. 20: Das Verhalten der O₂-Transportkapazität in Abhängigkeit von der Hämatokritkonzentration.

Abszisse: Hämatokrit (%)

Ordinate: Relative O₂-Transportkapazität (% Änderung)

Erklärung s. Text

Nach H. Hint: Act. Anaesth. Belg. 19. 119 (1968)

Das bedeutet, daß bei isovolämischer Dilution mit Dextranlösung die O₂-Transportkapazität bei einem Hkt von 20 % immer noch 99 % des Ausgangswertes beträgt (Holper, 73).

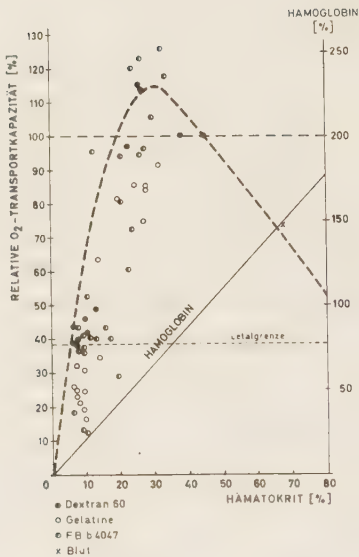


Abb. 21: Die experimentellen Befunde unserer Arbeitsgruppe (Holper, Klövekorn) lassen Übereinstimmung mit den von Hint errechneten Werten erkennen, wenn die Dilution mit Dextranlösung unter normovolämischen Verhältnissen durchgeführt wurde.

Weitere Erklärung im Text

Die Abbildung 21 läßt weiter erkennen, daß bei Verwendung von Gelatinelösung dagegen aufgrund der geringen HZV Zunahme die O₂TK nicht den für Hemodilution typischen Anstieg zwischen 40 und 20 % Hkt aufweist sondern progredient vermindert wird. Da wir jedoch in der von Hint berechneten und von Crowell (22) Meßmer (92 und Replogle (108) experimentell nachgewiesenen Steigerung der O₂-Transportkapazität über den Ausgangswert den spezifischen Wert normovolämischer Hemodilution sehen, halten wir die von uns untersuchten Gelatinelösungen für Hemodilution ungeeignet, und zwar einzig aufgrund ihres zu geringen Volumeneffektes, der die für nor-

movolämische Blutverdünnung charakteristische Verbesserung der Fließeigenschaft des Blutes nicht zuläßt.

Hierin liegt jedoch die Bedeutung des Terminus "normovolämische Hemodilution", wobei eine tiefgreifende Verbesserung der rheologischen Eigenschaften des Blutes trotz Verminderung der Sauerstoffträger eine Zunahme der Sauerstofftransportkapazität bewirken soll.

VI. Veränderungen der Sauerstoffaufnahme

Aufgrund des Verhaltens der O_2 TK wird die O_2 -Aufnahme ($O_2TK \times AVD-O_2$) des Gewebes erst bei extremer Abnahme der Hämoglobinkonzentration geringgradig vermindert.

Nach Takaori (139) beginnt die O_2 -Aufnahme bei 5.5 g% Hb abzusinken, nach Harris (63 a) setzt eine Verminderung erst bei einer O_2 -Blutkonzentration von 5 Vol% ein. Wir beobachteten dagegen eine verringerte O_2 -Aufnahme schon bei einer Hb Konzentration von 10 g%, trotz gleichzeitiger Zunahme der arterio-venösen O_2 -Sättigungsdifferenz auf maximal 59 %, da die O_2 -Transportkapazität, die bei normovolämischer (Dextran) Dilution bei diesem Gehalt noch gesteigert ist, bei Verwendung von Gelatinelösung bereits auf 70 % abgefallen ist.

Zum Zeitpunkt der minimalen Hb Konzentration ist daher das O_2 -Gesamtdefizit unserer Tiere wesentlich größer, da die O_2 -Aufnahme schon frühzeitiger vermindert wurde und die Akkumulationsrate mit 2-3 ml/kg min über der von Dextrantieren liegt. Nach den Ergebnissen von Crowell (23) steht die Höhe des O_2 -Defizits in direkter Beziehung zur Überlebenszeit vermindelter O_2 -Aufnahme; danach bedeuten 120 ml/kg O_2 -Schuld für den Hund eine LD_{50} , 140 ml/kg werden von keinem Tier überlebt. Da jedoch ein Großteil der Tiere in den Untersuchungen von Rothe (111) eine O_2 -Schuld von 200 ml/kg überlebte und keine signifikante Korrelation zwischen O_2 -Gesamtdefizit und Überlebenszeit gefunden wurde, glaubt Rothe nicht, daß ein absoluter Grenzwert existiert der in jedem Fall letal wirkt.

Da in unseren Versuchen alle Tiere, auch die Überlebenden, bis zum Versuchsende eine O_2 -Gesamtschuld über 200 ml/kg ansammeln, können auch wir die Ergebnisse

Crowells nicht bestätigen, doch stimmen wir insofern mit ihm überein, als alle überlebenden Tiere ein niedrigeres Gesamtdefizit aufweisen als die verstorbenen. Nach Rothe sollte daher neben dem O_2 -Gesamtdefizit stets die Akkumulationsrate pro Zeitraum mitberücksichtigt werden. Nach Zimmermann (151) wirken hier 2.7 ml/kg min letal, was mit unseren Ergebnissen gut übereinstimmt.

Somit ist die Höhe des O_2 -Defizites letztlich doch entscheidend für die Überlebensrate akuter Anämie, doch scheint der von Crowell angegebene Grenzwert von 140 ml/kg nicht in jedem Fall zuzutreffen.

VII. Ursachen der Azidoseentstehung bei isovolämischer Dilution mit Gelatinelösungen

Hemodilution bedeutet nicht nur Entzug von Sauerstoffträgern sondern auch von Puffersubstanzen, Proteinen und Bikarbonat.

Da somit die Pufferkapazität des Plasmas erniedrigt (151) und gleichzeitig Lösungen mit saurem pH Wert von 5.1-5.7 (Dextran) bzw. 7.1-7.3 (Gelatine) infundiert werden, wäre die Entstehung einer Mischungsacidose zunächst denkbar. Diese schließt jedoch Takaori (138) durch seine in vitro Versuche aus, da Normalblut selbst bei einer Verdünnung mit Dextran von 1 : 16 keine pH Schwankung aufwies, was durch die hohe Pufferkapazität des Serums (24 mval/l) gegenüber der Infusionslösung (2 mval/l) erklärt wird.

Da die genannten Konzentrationen in vivo auch bei extremer Hemodilution nicht erreicht werden, führt der pH Wert der Infusionslösung somit zu keiner Belastung des Säure-Basen-Haushaltes.

Da die von uns beobachtete pH Abnahme mit der Verminderung des Base Excess (BE) korreliert ist, andererseits nach Caine (14) unter konstantem PCO_2 der Anstieg der Lactatkonzentration und die Abnahme des BE unter verminderter O_2 -Aufnahme parallel verlaufen, muß angenommen werden, daß die von uns beobachtete Azidose auf der erhöhten Lactatkonzentration und somit der O_2 -Mangelperfusion der Gewebe beruht.

Für die Zentralisation des Kreislaufs und periphere Mangeldurchblutung spricht auch die Erhöhung der Kerntemperatur um nahezu $2^{\circ}C$ im Verlauf des Versuchs.

Da nach Hendley (69) und Arturson (4) bei einer Verminderung der O_2 -Blutkonzentration unter 5 Vol% besonders bei gleichzeitiger Azidose (Blackburn (7)) eine abrupte Steigerung der Kapillarpermeabilität auftritt, ist anzunehmen, daß die auf der schnellen renalen Elimination der Gelatinelösung beruhende Hypovolämie durch zusätzlichen Volumenverlust aufgrund gesteigerter Kapillarpermeabilität noch verstärkt wurde.

Die geringe intravasale Verweildauer der von uns verwendeten Gelatinelösungen wird dadurch zum Ausgangspunkt eines Circ. vitiosus, da die initial durch die rasche Elimination bewirkte Hypovolämie zur HZV Limitierung, O_2 -Mangelperfusion und Azidose führt, dadurch aber den Volumenverlust aufgrund gesteigerter Kapillarpermeabilität verstärkt.

Dieser Circulus vitiosus führt zum Tod unserer Versuchstiere.

Unter normovolämischer Hemodilution dagegen, die z. B. bei isovolämischem Blutersatz mit Dextranlösung resultiert, wird aufgrund der Viskositätssenkung und der peripheren Widerstandsabnahme der venöse Rückstrom nahezu verdoppelt (73), woraus eine HZV Steigerung bei extremer Dilution von 100 % resultiert, die durch Strömungsbeschleunigung vermindern auf die Blutviskosität zurückwirkt.

Dieser Regelkreis zwischen Blutviskositätssenkung und HZV Zunahme erlaubt die Adaptation der Tiere auch an extrem verminderte O_2 -Blutkonzentration.

In Übereinstimmung mit Allgöwer (1), Burri (13) und Gruber (50, 55) ist somit die Ansicht von Lundsgaard widerlegt, "daß die verminderte intravasale Wirksamkeit der Gelatinelösung nicht zu einem, verglichen mit Dextran, geringeren therapeutischen Effekt führe" (82).

VIII. Schlußfolgerungen für klinische Anwendung

Unsere Versuchsergebnisse haben klar gezeigt, daß isovolämischer Blutersatz mit Gelatinelösungen nicht gleichbedeutend ist mit normovolämischer Hemodilution. Daher ergeben sich für beide Vorgänge unterschiedliche Schlußfolgerungen für die klinische Anwendung.

1. Therapeutische, normovolämische Hemodilution

Erythrocytenfreier Volumenersatz nach Blutverlusten

Blutverluste von mehr als 20 % des Blutvolumens führen zur Abnahme des zentralvenösen Druckes, des venösen Rückstroms und daher zur Verminderung des HZV. Durch regionale Vasokonstriktion wird der periphere Widerstand erhöht und so das HZV weiter gesenkt. Die Abnahme des HZV bewirkt eine Strömungsverlangsamung, wodurch das Schergefälle des Blutes erniedrigt, die Erythrocytenaggregation begünstigt und daher die Blutviskosität und der periphere Widerstand erhöht werden (5). Andererseits bewirkt die Mangel durchströmung peripherer Stromgebiete durch anaerobe Glykolyse eine metabolische Azidose. Dadurch wird die Ansprechbarkeit der Arteriolelen und besonders der präkapillären Sphinkteren auf Katecholamine vermindert, so daß deren Tonus nachläßt. Dagegen bleiben die postkapillären Sphinkteren zunächst geschlossen, wodurch eine Dilatation der Kapillaren mit verminderter Strömungsgeschwindigkeit bewirkt wird. Hieraus kann sowohl im Bereich der Kapillaren wie der postkapillären Venolen eine völlige Blutstase resultieren.

Da nach Dintenfass (26) die Blutviskosität nahezu um das Tausendfache ansteigt, wenn der Schergrad sich dem Nullpunkt nähert, muß der periphere Widerstand aufgrund der Stasebezirke in den postkapillären Venolen am stärksten zunehmen, wodurch nach Guyton (58) die ausgeprägteste HZV Abnahme bewirkt wird.

Dagegen ist eine Zunahme des peripheren Widerstandes auf der arteriellen Seite von weit geringerer Bedeutung (58).

Besonders zu beachten ist, daß sich zwischen HZV Verminderung und Viskositätssteigerung ein Circulus vitiosus ausbilden kann, denn die verlangsamte Strömungsgeschwindigkeit bewirkt durch Zellaggregation (weiße und später rote Mikrothromben) eine zusätzliche Steigerung der Viskosität und wirkt limitierend auf das Herzzeitvolumen zurück.

Allen aufgeführten Vorgängen ist gemeinsam, daß sie mittelbar oder unmittelbar zu

Zustand verminderter oder ganz unterbrochener O_2 -Aufnahme des Gewebes führen (Hypoxidose), die bei ausreichender Intensität und Dauer immer die Ansammlung eines letalen O_2 -Defizites bewirkt.

In dieser Phase der kapillären Zirkulationsstörung stellt einzig normovolämische Hemodilution die kausale Therapie dar, weil nur durch Volumenausgleich und gleichzeitige Senkung der pathologisch erhöhten Blutviskosität der vorliegende Circulus vitiosus unterbrochen werden kann. Denn die Hämatokritverminderung führt zu einer exponentiellen Abnahme der Blutviskosität (s. S. 59) und gleichzeitiger Abnahme des peripheren Widerstandes, so daß ohne Zunahme der Herzarbeit eine Steigerung des Herzzeitvolumens möglich ist.

Wichtigste Konsequenz des HZV Anstiegs ist die kapilläre Mehrdurchströmung, die durch passive Dehnung der Kapillaren eine Beseitigung der kapillären Mikrothromben (40) bewirkt.

Entscheidend ist, daß trotz einsetzender Hkt Abnahme die O_2 -Transportkapazität aufgrund der HZV Steigerung nicht abnimmt sondern eher ansteigt; dadurch kann die O_2 -Aufnahme des Gewebes verbessert werden.

Von einer Vollblutinfusion dagegen ist im Stadium der kapillären Stasen keine wesentliche Verbesserung der reduzierten Mikrozirkulation zu erwarten, weil zur Auflösung der kapillären Zellaggregate und Mikrothromben eine Viskositätssenkung unumgänglich ist.

Da Blutkonserven in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer selbst schon Erythrocytenaggregate enthalten (119), ist eine Verminderung der Blutviskosität ausgeschlossen. Nach den Ergebnissen von Hint, Crowell, Replogle und Meßmer liegt der für den O_2 -Transport optimale Hämatokrit bei 30 %. Oberhalb dieser Grenze ist daher jede Zufuhr von Vollblut bei cardial gesunden Patienten kontraindiziert.

Wie aus der Abbildung 17 hervorgeht, ist die maximal mögliche Senkung der Blutviskosität in vivo bei einer Hämatokritkonzentration von 20 % nahezu erreicht. Bei weiterer Hemodilution kann das HZV daher nur noch durch eine Abnahme des peripheren Strömungswiderstandes durch hypoxiebedingte Gefäßquerschnittsvergrößerung gesteigert werden. Da der hieraus resultierende Anstieg des HZV aber wesentlich geringer ist als die Zunahme aufgrund verminderter Blutviskosität, muß wegen der progressi-

ven Hämoglobinverminderung die O_2 -Transportkapazität unterhalb dieses Hkt Grenzwertes sehr schnell abnehmen (s. S.70). Deshalb sollen bei erythrocytenfreier Volumensubstitution Hämatokritwerte von 25 % auf keinen Fall unterschritten werden. Nur wenn das Blutvolumen konstantgehalten wird, kann der venöse Rückstrom adäquat erhöht, die Blutviskosität vermindert und adaptiv das HZV maximal gesteigert werden.

Unabdingbare Voraussetzung, auch für geringgradige Hemodilution ist daher NORMOVOLÄMIE!

2. Volumenersatz mit Gelatinelösungen

Die bisherigen Ausführungen besagen, daß Gelatinelösungen zur therapeutischen Hemodilution nicht geeignet sein können, weil sie bei isovolämischem Blutersatz das Intravasalvolumen nicht konstanthalten können. Neben der Verringerung des venösen Rückstroms führen sie zu einer Volumen- und daher auch Druckzunahme im Interstitialraum, die die notwendige passive Kapillardehnung zur Beseitigung der Zellaggregate verhindert.

Aus diesem Grunde ist keine wesentliche Verbesserung der O_2 -Aufnahme des Gewebes zu erwarten.

Der von mehreren Autoren geäußerten Ansicht, daß die Hauptindikation für Gelatinelösungen die kurzzeitige Überbrückung einer Notfallsituation sei, weil die Applikation großer Mengen durch Schnellinfusion unbedenklich erfolgen könne (116, 43, 83, 102, 142), muß widersprochen werden: Die Schnellinfusion normothermer HAEMACCEL Lösung erwies sich in 60 Prozent der Fälle nahezu als deletär, da sie einen Blutdruckabfall von 120 auf 44 mm Hg bewirkte.

Nach Infusion von Dextranlösung wurde ein solcher Effekt in keinem Fall beobachtet (Meßmer). Da für diesen Blutdruckabfall eine Histaminausschüttung ursächlich diskutiert wird (Meßmer, Lorenz) darf HAEMACCEL nicht zusammen mit anderen Histaminliberatoren (z. B. Muskelrelaxantien vom Curaretyp) infundiert werden. (93b)

Die Infusionsgeschwindigkeit darf nach unseren Erfahrungen 500 ml innerhalb 30 Minuten nicht überschreiten.

Wenn im Gegensatz zu unseren Untersuchungen zahlreiche Autoren aufgrund klinischer Studien zu dem Ergebnis kommen, daß Gelatinelösungen zur Schockbekämpfung geeignet seien (12, 41, 74, 102, 37, 76, 135, 116) weil sie hinreichend lange in der Blutbahn verbleiben und den Kreislauf wirksam stützen sollen, dann ist das nur dadurch zu erklären, daß Blutvolumenmessungen höchstens bei Ersatz bis zu 1000 ml durchgeführt wurden und lediglich klinische Kriterien zur Beurteilung der hämodynamischen Verbesserungen nach Gelatineinfusion herangezogen wurden. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich zudem um Notfallsituationen, die ohnehin massive Vollblutinfusion erforderlich machten, eine exakte Bewertung des Effektes der Gelatinelösung deshalb ausschließen.

Unsere Versuche beweisen klar, daß bereits 30 Minuten nach isovolämischem Ersatz von 30 % des Blutvolumens eine Hypovolämie vorliegt, die aufgrund relativer Hämokonzentration einen Hämatokritwideranstieg bewirkt, der keiner absoluten Vermehrung der Erythrocyten entspricht.

Deshalb sollte man sich bei Anwendung von Gelatinelösungen nicht auf die Hkt Bestimmung verlassen, sondern zur Beurteilung des Blutvolumens unbedingt den Zentralvenendruck heranziehen (2, 100).

Dabei ist zu berücksichtigen, daß der ZVD trotz bestehender Hypovolämie normal oder sogar über den Ausgangswert gesteigert sein kann (s. S. 19).

Entscheidend für die Beurteilung des Intravasalvolumens ist somit nicht die absolute Höhe des ZVD sondern der Druckanstieg während der Infusion.

Im Notfall kann ein geschätzter Blutverlust isovolämisches durch Gelatinelösung ersetzt werden, wenn innerhalb der nächsten dreißig Minuten eine endgültige Volumenauffüllung möglich ist.

Soll dagegen die zugeführte Gelatinelösung das Blutvolumen zwei Stunden oder länger konstanthalten, so muß der Blutverlust durch die zweieinhalbfache Menge der Gelatinelösung aufgefüllt werden, indem zunächst die 1,5-fache Menge des verlorengegangenen Volumens durch Gelatinelösung ausgeglichen und innerhalb der nächsten

zwei Stunden noch einmal das dem Blutverlust entsprechende Volumen an Gelatinelösung zugeführt wird.

Durch diese massive Infusion läßt sich zwar die schnelle Elimination der Lösungen kompensieren, doch wird gleichzeitig das Risiko eines Lungenödems signifikant erhöht.

Es ist deshalb leicht einzusehen, daß ein adäquater Volumenersatz mit Gelatinelösungen wesentlich problematischer sein muß, als mit Dextranlösung, deren Volumenwirkung in vivo der zugeführten Menge entspricht. Da unsere Ergebnisse klar beweisen, daß nicht die Hämatokritkonzentration sondern Normovolämie entscheidend für Verbesserung der O_2 -Aufnahme des Gewebes ist, geben wir dem Ersatzmittel den Vorzug, das bei geringstem Aufwand die Wiederherstellung dieser Normovolämie gestattet. Fälschlicherweise wurde von Lundsgaard (81, 82, 83, 84) aus dem schwachen Volumeneffekt der Gelatinelösungen, "die große Sicherheit vor Übertransfusion" bieten soll, eine gegenüber Dextranlösung wesentlich größere therapeutische Breite abgeleitet.

In Erinnerung an allgemeine Begriffe der Pharmakologie sei dagegen vermerkt, daß die therapeutische Breite nicht definiert ist als die absolute Menge eines Pharmakon, die ohne Nebenwirkung appliziert werden kann, sondern als Abstand zwischen Letalitätsdosis und Effektivdosis (ED).

Nach unseren Erfahrungen liegt die ED_{100} für Gelatinelösungen (erforderliches Volumen zur Wiederherstellung von Normovolämie nach Blutverlusten) aber zweieinhalbmals so hoch wie bei Dextranlösung; die bei dieser Gelatinedosierung beschriebenen Nebenwirkungen (s. S. 36) wurden dagegen bei effektgleicher Dextranszufuhr in keinem Fall beobachtet.

Die intensiv propagierte Behauptung der größeren therapeutischen Breite von Gelatinelösungen hält somit einer Nachprüfung nicht stand.

Aufgrund der Herstellung immer neuer Plasmaersatzmittel werden bei der Therapie des Blutverlustes in Zukunft differentialtherapeutische Überlegungen zunehmend Bedeutung erlangen, die den interstitiellen Flüssigkeitsersatz ebenso zu berücksichtigen haben wie die intravasale Volumenrestitution (85).

Die von uns untersuchten Gelatinelösungen üben zwar auf beide Bereiche einen meßbaren Einfluß aus (s. S. 47), doch wird der von ihnen hervorgerufene intravasale Volumeneffekt durch Dextranlösung, ihre Wirksamkeit auf den Interstitialraum von Elektrolytlösungen weit übertroffen (120, 126). Daraus muß gefolgert werden, daß für Gelatinelösungen in der heute vorliegenden Form keine spezielle Indikation mehr existiert.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand eines standardisierten Hämodilutionsmodells wurden an 27 Hunden die hämodynamischen Auswirkungen akuter, extremer Hämodilution untersucht.

Bei isovolämischem Blutersatz wurde eine Verminderung der Hämatokritkonzentration auf 20 % zwar von 100 %, weitere Dilution auf 7 % Hkt jedoch nur von 10 % der Versuchstiere überlebt.

Wurde das entzogene Blutvolumen durch die zweieinhalbfache Menge der Gelatinelösung (HAEMACCEL) ersetzt, stieg die Überlebensrate extremer Verdünnung auf 50 %, lag aber noch immer signifikant unter der für isovolämische Hämodilution mit Dextranlösung (Macrodex) angegebenen Quote von 100 %.

Der entscheidende Adaptationsmechanismus an die Verminderung der O_2 -Blutkonzentration besteht in einer Steigerung des HZV, die primär durch die verminderte Viskosität des verdünnten Blutes bedingt ist.

Innerhalb festgelegter Grenzen (Hkt 45-20 %) resultiert aus normovolämischer Hämodilution ein stärkerer HZV Anstieg als der Verminderung der O_2 -Blutkonzentration entspricht. Hämodilution kann daher die O_2 -Transportkapazität über den bei normaler Hkt Konzentration vorliegenden Ausgangswert steigern und dadurch die eingeschränkte O_2 -Aufnahme des Gewebes entscheidend verbessern, was u. a. für die klinische Intensivtherapie hämorrhagischer Schockzustände von Bedeutung sein dürfte.

Unsere Versuche haben zusätzlich gezeigt, daß Normovolämie für eine adäquate HZV Steigerung die unabdingbare Voraussetzung darstellt.

Da Gelatinelösungen bei isovolämischem Blutersatz das Blutvolumen nicht konstanthalten, bei hypervolämischer Anwendung aber die Komplikationsrate aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen (Lungenödem) signifikant ansteigt, können sie für normovolämische Hemodilution ebenso wie zum Ersatz mittlerer und größerer Blutverluste weniger geeignet sein, als Dextranlösung, deren Volumeneffekt in vivo der zugeführten Menge stets entspricht.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AHNEFELD, F. W.,
HAMALGYI, M.,
K. ÜBERLA Untersuchungen zur Bewertung kolloidaler
Volumenersatzmittel
Anaesthesist 14, 137 (1965)
2. ALLGÖWER, M., R. FREY, Venendruckmessung, Anaesth. Wiederbel.,
M. HAMALGYI 34 (Springer-Verlag Berlin, Heidelberg,
New York 1969)
3. ALLGÖWER, M., Methodik und Ergebnisse einer Schnellbestim-
E. STUDER mung des Blutvolumens mit Jod¹³¹ in der
Klinik
Langenbecks Arch. klin. Chir. 301, 122 (1962)
4. ARTURSON, G. The Change of Molecular Weight Distribution
of Infused Dextran X. Meet. Scand. Soc. Clin.
Chem. Clin. Physiol.
Jönköping Sweden, June 28th - July 2nd (1965)
5. BERGENTZ, S. E., The Viscosity of whole blood in trauma
GELIN, L. E., RUDEN- Act. Chir. Scand. 126, 289 (1963)
STAMM, C. M. und
ZEDERFELDT, B.
6. BEUTL, K., G. ROGGEN Physiogel, chemische und physikalische
und H. S. NITSCHMANN Charakterisierung Helv. Chir. acta 33, 343
(1966)
7. BLACKBURN, G. L. and Intracellular acid-base regulation in hypoxia
P. R. SCHLOERB Arch. Surg. 93, 573 (1966)

8. BLALOCK, A.,
HARRISON, T. R. The regulation of circulation: The effect of
anemia and hemorrhage on the cardiac
output of the dog
Amer. J. Physiol. 80, 157 (1927)
9. BLAKEMORE, W. S.,
CHAPLIN, H. Jr.,
GREENWALT, T. J. and
SHERRY, B. The status of information about the use of
blood substitutes and adjuvant solutions for
extracorporeal Circulation
Transfusion 6, 360 (1966)
10. BLINKS, J. R. Positive chronotropic effect of increasing
right atrial pressure in the isolated
mammalian heart
Amer. J. Physiol. 186, 299 (1956)
11. BRANNON, E. S.,
A. J. MERRILL,
J. V. WARREN and
E. A. STAAD Jr. The cardiac output in patients with chronic
anemia as measured by the technique of
right atrial catheterization
J. Clin. Invest. 24, 332 (1945)
12. BROGHAMMER, H., Therapeutic effect of gelatin plasma substitutes
in experimental shock. In: Modified Gelatins
as Plasma Substitutes; Bibl. haemat., 33,
223 (Kager, Basel/New York 1969)
13. BURRI, C. D. und
ALLGÖWER, M. Der therapeutische Effekt verschiedener Plas-
maexpander im experimentellen hämorrhagi-
schen Schock. Chirurg, 36, 1 (1965)
14. CAIN, St. M. Effect of $p\text{CO}_2$ on the relation of lactate and
excess lactate to the O_2 deficit.
Amer. J. Physiol. 214, 1323 (1968)

22. CROWELL, J. W.,
R. G. FORD and
V. M. LEWIS Oxygen transport in hemorrhagic shock as
a function of the hematocrit ratio
Amer. J. Physiol. 196, 1033 (1959)
23. CROWELL, J. W. and
E. E. SMITH Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic
shock
Amer. J. Physiol. 206, 313 (1964)
24. DEDICHEN, H., RACE, D.
and SCHENK W. G. Jr. Hemodilution and concomitant hyperbaric
oxygenation Effects on cardiovascular function
J. Thor. Cardiovasc. Surg. 53, 341 (1967)
25. DILLON, J., L. J. LYNCH Jr.
R. MYERS, H. R. BUTCHER,
C. A. MOYER A Bioessay of treatment of hemorrhagic shock
Arch. Surg. 33, 537 (1966)
26. DINTENFASS, L. Thixotropy of blood and proneness to throm-
bus formation
Circulat. Res. 11, 233 (1962)
27. DOWNING, S. E. Autonomic Influences on cardiac function in
systemic hypoxia
In: Proc. int. Symp. cardiovasc. respir.
Effects Hypoxia, Kingston, Ont. 1965, pp. 208
(Karger, Basel/New York 1966)
28. DREIZEN, P. Rheologie of human blood. Studies on the flow
of fresh venous blood and of citrated blood
through tubing of diameters between 0,09 and
0,20 cP.
J. clin. Invest. 41, 2036 (1962)

36. FOWLER, N. O. Blood viscosity reduction and cardiac output
in anemia
In: Proc. int. Symp. cardiovasc. respir.
Effects Hypoxia, Kingston, Ont. 1965, pp. 248
(Karger, Basel/New York 1966)
37. FROESCHLIN, W. Schocktherapie mit HAEMACCEL, einem neuen
Plasmaexpander
Dtsch. med. Wschr. 87, 811 (1962)
38. GELIN, L. E. The significance of intravascular aggregation
following injury
Bull. Soc. Int. Chir. 18, 4 (1959)
39. GELIN, L. E. Disturbances of the flow properties of blood
and its counteraction in surgery
Act. Chir. Scand. 122, 287 (1961)
40. GELIN, L. E. and Rheomacrodex, a new dextran solution for
B. INGELMANN rheological treatment of impaired capillary flow
Act. Chir. Scand. 122, 294 (1961)
41. GIEBEL, O., Behaviour of blood volume and its components
K. HORATZ after replacement with dextran and gelatin
plasma substitutes following bleeding in the
healthy young male.
In: Modified Gelatins as Plasma Substitutes;
Bibl. haemat., 33, 171 (Karger, Basel/New
York 1969)

42. GLICK, G., W. H. PLANTH, Jr. Role of autonomic nervous system in the circulatory response to acutely induced anemia in unaesthetized dogs
and BRAUNWALD, E.
43. E. GÖLTNER The effect of Gelatin infusions on the intravascular fluid volume in non pregnant women
In: Modified Gelatins as Plasma Substitutes;
Bibl. haemat., 33, 184 (Karger, Basel/New York 1969)
44. GOLLUB, S., A study of safer plasma substitutes
Ch. VANICHANAN, Surg. Gyn. Obstet. 128, 1235 (1969)
C. SCHAEFER and
D. Ch. SCHECHTER
45. GOLLUB, S., Treatment of experimental hemorrhage with
K. KAUGWALKLAI and colloid crystalloid mixtures
C. SCHAEFER
46. GOWDEY, C. W. Anemia induced changes in cardiac output in
dogs treated with dichlorisoproterenol
Circulat. Res. 10, 354 (1962)
47. GOWDEY, C. W. Cardiac output in acute experimental methemoglobinemia
Canad. J. Biochem. Physiol. 38, 1411 (1960)
48. C. W. GOWDEY The autonomic nervous system in hypoxia
Proc. int. Symp. cardiovasc. respir. Effects
Hypoxia, Kingston, Ont. 1965, pp. 232-247
(Karger, Basel/New York 1966)

49. GREGERSEN, M. J.,
B. FERIC, S. USAMI,
S. CHIEN, C. CHANG and
D. G. SINCLAIR
Studies on blood viscosity at low shear rates:
Effects of low and high molecular dextrans
Fed. Proc. 22, 641 (1963)
50. GRUBER, U. F.
J. SIEGRIST
Der Volumeneffekt verschiedener Plasma-
ersatzstoffe
Langenbecks Arch. klin. Chir. 301, 128 (1962)
51. GRUBER, U. F. und
M. ALLGÖWER
Indikationen für Plasmaexpander
In: Schock und Plasmaexpander, K. Horatz und
R. Frey (Springer-Verlag Berlin, Heidelberg,
New York 1965)
52. GRUBER, U. F.
Die Beeinflussung der Diurese durch verschie-
dene Blutersatz- und Plasmapräparate beim
leicht hypovolämischen Menschen
Helv. chir. acta 6, 610 (1965)
53. GRUBER, U. F.
Neue Gesichtspunkte bei der Behandlung Schwer-
kranker
actuelle Chir. 2, 71 (1967) Thieme, Stuttgart
54. GRUBER, U. F.
Tierexperimentelle Untersuchungen mit Plasma-
expandern
Z. prakt. Anaesth. 13, 214 (1966)
55. GRUBER, U. F.
Blutersatz
(Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
1968)
56. GUMP, F. E.,
H. BUTLER,
J. M. KINNEY
Oxygen Transport and Consumption during acute
hemodilution
Ann. Surg. 168, 54 (1968)

57. GUYTON, A. C.,
T. Q. RICHARDSON Effect of hematocrit on venous return
Circulat. Res. 9, 157 (1961)
58. GUYTON, A. C.,
B. ABERNATHY,
J. B. LANGSTON,
B. N. KAUFMANN and
H. M. FAIRCHILD Relative importance of venous and arterial
resistance in controlling venous return and
cardiac output
Amer. J. Physiol. 196, 1008 (1959)
59. HÄSSIG, A. and
K. STÄMPFLI Plasma substitutes past and present
In: Modified Gelatins as Plasma Substitutes;
Bibl. haemat., 33, pp. 1 (Karger, Basel/
New York 1969)
60. HÄSSIG, A. Plasmaexpander
Helv. chir. acta 33, 335 (1966)
61. HAHN, P. F., W. F. BALE
and J. F. BONNER, Jr. Removal of red cells from the active circ-
ulation by sodium pentobarbital
Amer. J. Physiol. 138, 415 (1943)
62. HALMAGYI, D. F. J.,
B. STARZECKI and
G. J. HORNER Variations in cardiac output associated with
hemoglobin levels in the anesthetized sheep
J. Appl. Physiol. 20, 16 (1965)
63. HAMILTON, W. F. The physiology of the cardiac output
Circulation 8, 527 (1953)
64. HATCHER, J. D.,
D. B. JENNINGS,
J. O. PARKER and
W. B. GARVOCK The role of a humoral mechanism in the
cardiovascular adjustments over a prolonged
period following the production of acute
exchange anemia
Canad. J. Biochem. Physiol. 41, 1887 (1963)

65. HATCHER, J. D. and D. B. JENNINGS Evidence for the role of a humoral mechanism in the cardiovascular responses to hypoxia and anemia
In: Proc. int. Symp. cardiovasc. respir. Effects Hypoxia, Kingston, Ont. 1965, pp. 174-190 (Karger, Basel/New York 1966)
66. HAUSSMANN, H. G. Die Transfusionshepatitis
Landarzt 19, 899 (1967)
67. HAYNES, R. H. Physical basis of the dependence of blood viscosity on tube radius
Amer. J. Physiol. 198, 1193 (1958)
68. HEERES, S. G. Effect on erythrocyte aggregation and suspension stability
In: Modified Gelatins as Plasma Substitutes; Bibl. haemat., No. 33, pp. 311 (Karger, Basel/New York 1969)
69. HENDLEY, E. D. and A. A. SCHILLER Change in capillary permeability during hypoxic perfusions of rat hindlegs
Amer. J. Physiol. 179, 216 (1954)
70. HINT, H. The pharmacology of dextran and the physiological background for the clinical use of Rheomacrodex and Macrodex
Act. Anaesth. Belg. 19, 119 (1968)
71. HOFFMANN, W. S. D. D. KOZOLL The fate of intravenously injected gelatin in human subjects
J. clin. Invest. 25, 575 (1946)

72. HOLLAND, P. V.,
M. RUBINSON,
A. G. MORROW and
P. J. SCHMIDT
Gamma globulin in the prophylaxis of post-transfusion hepatitis
J. A. M. A. 196, 471 (1966)
73. HOLPER, K.
Langfristiges Überleben akuter extremer
Hämodilution
Inaugural-Dissertation, München 1969
74. K. HORATZ,
P. RITTMAYER
The clinical importance of plasma substitutes
In: Modified Gelatins as Plasma Substitutes;
Bibl. haemat., 33, 22 (Karger, Basel/
New York 1969)
75. JOHANSEN, S. H. and
M. B. LAVER
Cardiovascular effects of severe anemic
hypoxia
Act. Anaesth. Scand. 10, 63 (1966)
76. KILLIAN, H.
HAEMACCEL, ein neuer Expander, zugleich
ein Beitrag zur Steuerung einer Infusion
Med. Klinik 58, 560 (1963)
77. KLÜTSCH, K. and
HEIDLAND, A.
The influence of various volume expanders on
renal function during hypo and normovolemia
In: Modified Gelatins as Plasma Substitutes;
Bibl. haemat., 33, 280 (Karger, Basel/
New York 1969)
78. KRONECKER, H.
Kritisches und Experimentelles über lebens-
rettende Infusionen von Kochsalzlösungen bei
Hunden
Correspondenzblatt für schweizer Ärzte 16,
447 (1886)

79. LITTLE, G. M.,
J. T. DAMERON Plasma retention, urinary excretion and effect
upon circulatory total red cell volume of
intravenous gelatin in normal dogs
Amer. J. Physiol. 139, 438 (1943)
80. LOVEGROVE, T. D.,
GOWDEY, C. W. and
J. A. F. STEVENSON Sympathoadrenal system and response of
heart to acute exchange anemia
Circulat. Res. 5, 659 (1957)
81. LUNDSGAARD-HANSEN, P. Nebenwirkungen von Plasmaersatzmitteln
Praxis 58, 103 (1969)
82. LUNDSGAARD-HANSEN, P. The therapeutic effect of gelatin and dextran
plasma substitutes as evaluated by different
criteria
In: Modified Gelatins as Plasma Substitutes;
Bibl. haemat., 33, 194 (Karger, Basel/
New York 1969)
83. LUNDSGAARD-HANSEN, P. Volume replacement therapy with plasma
substitutes: Possibilities and limitations
In: Modified Gelatins as Plasma Substitutes;
Bibl. haemat., 33, 9 (Karger, Basel/
New York 1969)
84. LUNDSGAARD-HANSEN, P.,
von GRAFFENRIED, A. und
H. RIEDWYL Die therapeutische Wirkung von Blut, Macrodex,
Physiogel, und Ringerlösung in einem standardi-
sierten hämorrhagischen Schock
Helv. Chir. Act. 33, 558 (1966)
85. LUNDSGAARD-HANSEN, H. Zum Vergleich von Dextran und Gelatine Ex-
pandern
Méd. Hyg. 24, 840 (1966)

86. LUNDSGAARD-HANSEN, P., Vergleich von Dextran und Gelatine als Plasma-
H. RIEDWYL und expander
A. HÄSSIG Anaesthesist 16, 206 (1967)
87. LUTZ, H. Experimentelle Untersuchungen über den
Volumeneffekt kolloidaler Infusionsmittel auf
der Basis von Dextran und Gelatine
Z. prakt. Anaesth. 1, 40 (1967)
88. LUTZ, H. Plasmaersatzmittel:
(G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1969)
89. LUTZ, H. Animal experiments on the effect of colloidal
plasma substitutes in hemorrhagic shock in
the dog
In: Modified Gelatins as Plasma Substitutes;
Bibl. haemat., 33, 232 (Karger, Basel/
New York 1969)
90. MAROSKE, D. und Kreislaufuntersuchungen nach Prämedikations-
J. STAIB substanzen und Plasmaexpandern
Anaesthesist 18, 732 (1969)
91. MERRIL, E. W., Rheology of blood and the flow in microcir-
GILLILAND, E. R., culation
COHELET, G., SHIN, H., J. Appl. Physiol. 18, 255 (1963)
Britten, A., and
WELLS, R. E. Jr.
92. MESSMER, K., W. BRENDL, The Use of Colloidal Solutions for Extreme
L. SUNDER-PLASSMANN and Hemodilution.
HOLPER, K. In: Modified Gelatins as Plasma Substitutes;
Bibl. haemat., 33, 261 (Karger, Basel/New
York 1969)

106. RENTROP, P.,
H. D. SCHMIDT and
J. SCHMIER
Shock resulting from extreme hemodilution;
the dependence of tolerance on the blood
fluid substitute
In: Modified Gelatins as Plasma Substitutes;
Bibl. haemat., 33, 248 (Karger, Basel/
New York 1969)
107. REISSIGL, H.
Scope and limitations of therapy with plasma
substitutes. Differential indications for Sub-
stitutes, blood preparations and electrolyte
solutions
In: Modified Gelatins as Plasma Substitutes;
Bibl. haemat., 33, 32 (Karger, Basel/
New York 1969)
108. REPLOGLE, R. L.,
H. KUNDLER and
R. E. GROSS
Studies on hemodynamic importance of blood
viscosity
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 50, 658 (1965)
109. REPLOGLE, R. L.,
H. J. MEISELMANN,
E. W. MERRIL
Clinical implications of blood rheology studies
Circulation 36, 148 (1967)
110. RICHARDSON, T. W.
and A. C. GUYTON
Effects of polycythemia and anemia on cardiac
output and other circulatory factors
Amer. J. Physiol. 197, 1167 (1959)
111. ROTHE, C. F., J. LOVE,
Th. BREITWEISER,
Th. A. LESH and
R. E. COLEMAN
Oxygen deficit in hemorrhagic shock in dogs
Amer. J. Physiol. 214, 436 (1968)

112. RUBINSON, R. M., Serum hepatitis after open heart operations
F. HOLLAND, P. J. SCHMIDT, J. thorac. cardiovasc. Surg. 50, 575 (1965)
and A. G. MORROW
113. RUSH, B. and Limits of the non-colloid solution replacement
B. EISEMANN in experimental hemorrhagic shock
Ann. Surg. 165, 977 (1967)
114. RUSH, B. F. Jr. Treatment of experimental shock: Comparison
of the effects of Norepinephrine, Dibenzylene,
Dextran, Whole Blood and Balanced Saline
Solutions
Surgery, 61, 938 (1967)
115. SCHALLER, F. and Stability of Gelatin Plasma substitute solutions
ROGGEN, G. with reference to military medical use
In: Modified Gelatins as Plasma Substitutes;
Bibl. haemat. 33, 587 (Karger, Basel/
New York 1969)
116. SCHÄFER, H. Results of treatment with gelatin Plasma
substitutes in accident surgery
In: Modified Gelatins as Plasma Substitutes;
Bibl. haemat., 33, 518, (Karger, Basel/
New York 1969)
117. SCHÄFER, H. Zur Pathophysiologie des Schocks
In: O. H. Just und H. Lutz: Genese und
Therapie des hämorrhagischen Schocks, p. 2
(Thieme, Stuttgart 1965)
118. SCHENK, W. G., N. A. DELIN, Blood viscosity as a determinant of regional
E. DOMANIG, P. HAHNLOSER, blood flow
and HOGT, R. K. Arch. Surg. 89, 783 (1964)

125. SHIRES, G. T., D. COLN, J. CARRICO and S. LIGHTFOOT Fluid therapy in hemorrhagic shock
Arch. Surg. 88, 688 (1969)
126. SHIRES, G. T., C. J. CARRICO and D. COLN The role of extracellular fluid in shock
Int. Anaesth. Clin. 2, 435 (1964)
127. SHOEMAKER, W. C. Measurement of rapidly and slowly circulating
red cell volumes in hemorrhagic shock
Amer. J. Physiol. 202, 1179 (1969)
128. SHOEMAKER, W. C. Studies on viscosity alterations in shock
Arch. Surg. 87, 355 (1969)
129. SPOEREL, W. E., and C. W. GOWDEY Cardiovascular effects of pentoliniumbitartrate
in dogs
Canad. J. Biochem. Physiol. 34, 747 (1956)
130. STAIB, J., D. MAROSKE, P. DRINGS und H. OEHNIG Änderungen des Herzminutenvolumens nach
verschiedenen Medikamenten und Plasmaexpanden
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 308, 848 (1964)
131. STOLL, H. R. and NITSCHMANN, H. S. Succinylated gelatin as Plasma substitute
In: Modified Gelatins as Plasma Substitutes;
Bibl. haemat. 33, 81 (Karger, Basel/
New York 1969)
- 131a. STOLL, H. R. and NITSCHMANN, H. S. Comparative physicochemical studies of
plasma substitutes
In: Modified Gelatins as Plasma Substitutes;
Bibl. haemat. 33, 96 (Karger, Basel/
New York 1969)

132. STREICHER, H. J.,
H. HARTUNG, H. KÖBLER,
G. HERING, H. ROGAUSCH,
N. RÖSNER, D. TÖNNESEN
HOFFMANN
Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Infusionen im traumatischen und hämorrhagischen Schock
In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung; Hypoxie, p. 62, 30 (Springer-Berlin-Heidelberg-New York 1969)
133. SUNAHARA, F. A. and
L. BECK
Cardiovascular effects of acutely produced anemia in the normal dog
Amer. J. Physiol. 176, 139 (1954)
- 133a. SUNAHARA, F. A.,
HATCHER, J. D.,
L. BECK and
C. W. GOWDEY
Cardiovascular responses in dogs to intravenous infusions of whole blood, plasma and plasma followed by packed erythrocytes
Canad. J. Biochem. Physiol. 33, 349 (1955)
134. SUZUKI, F. R.,
J. BAKER and
W. C. SHOEMAKER
Red cell and plasma volumen alteration after hemorrhage and trauma
Ann. Surg. 160, 263 (1964)
135. SWINGLE, W. W.,
W. KLEINBERG and
H. W. HAYS
A study of gelatin and saline as plasma substitutes
Amer. J. Physiol. 141, 329 (1944)
136. TAKAORI, M. and
P. SAFAR
Adaption to acute severe hemodilution with Dextran 75 in dogs
Arch. Surg. 92, 743 (1966)
137. TAKAORI, M. and
P. SAFAR
Acute, severe hemodilution with lactated Ringer solution
Arch. Surg. 94, 67 (1967)

138. TAKAORI, M. Changes of pH of blood diluted with plasma and plasma substitutes in vitro
Transfusion 6, 597 (1966)
139. TAKAORI, M. and P. SAFAR Treatment of massive hemorrhage with colloid and crystalloid solutions
J. A. M. A. 199, 297 (1967)
140. TAO YAO, S., W. C. SHOEMAKER Plasma and whole blood viscosity changes in shock and after dextran infusion
Ann. Surg. 164, 973 (1966)
141. THEWS, G. Physiologie des Sauerstofftransports und Pathophysiologie der Gewebshypoxie
In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Hypoxie p. 72, 30 (Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1969)
142. TSCHIRREN, B. and K. STÄMPFLI Zur therapeutischen Verwendung des Plasmaexpanders Physiogel in der Anaesthesiologie und Chirurgie
Helv. Chir. Acta 33, 404 (1966)
143. WELLS, R. E. and E. W. MERRILL Influence of the flow properties of blood upon viscosity-hematocrit relationship
J. Clin. Invest. 41, 1591 (1962)
144. WELLS, R. Jr., R. DENTON and E. W. MERRILL Measurement of viscosity of biological fluids by cone plate viscometer
J. Lab. Clin. Med. 57, 646 (1961)

145. WELLS, R. E. Jr. and
MERRILL, E. W. Shear rate dependence of viscosity of whole
blood and plasma
Science 133, 763 (1961)
146. WEISSE, A. B.,
F. M. CALTON, H. KUIDA
and H. H. HECHT Hemodynamic effects of normovolemic poly-
cythemia in dogs at rest and during exercise
Amer. J. Physiol. 207, 1361 (1964)
147. WITHAM, A. C.,
J. W. FLEMING and
W. L. BLOOM The effect of the intravenous administration of
dextran on cardiac output and other circulatory
dynamics
J. Clin. Invest. 30, 897 (1951)
148. ZAHLER, P. Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß
der Plasmaersatzlösung Physiogel auf die Blut-
senkung und die Viskosität von menschlichem
Blut
Helv. Chir. Acta 33, 348 (1966)
150. ZEKORN, D. Intravascular retention, dispersal, excretion
and breakdown of gelatin plasma substitutes
In: Modified Gelatins as Plasma Substitutes;
Bibl. haemat. 33, 131 (Karger, Basel/
New York 1969)
151. ZIMMERMANN, W. E. Pathophysiologie der Atmung und des Säure-
Basen-Haushaltes
In: O. H. Just und H. Lutz: Genese und
Therapie des hämorrhagischen Schocks,
p. 115 (Thieme, Stuttgart 1965)

Nachtrag:

- 93b. MESSMER, K.,
W. LORENZ,
L. SUNDER-PLASSMANN,
W. P. KLÖVEKORN and
M. HUTZEL
Histamine release as a cause of acute
hypotension following rapid colloid infusion
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac.
(im Druck)
- 63a. HARRIS, L. and
P. SAFAR
Exsanguination treated with dextran, oxygen
and controlled hyperventilation.
Fed. Proc. 23, 416 (1964).
- 68a. GRANATH, K. and
"STRÖMBERG, R.
Physikalisch-chemische Daten über einige in
der Infusionstherapie verwendete Polymere.
Anaesthesist 17, 224 (1968).

Herrn Prof. Dr. W. Brendel verdanke ich die Überlassung des Arbeitsplatzes in seinem Institut, die Einführung in das Gebiet der Kreislaufphysiologie und die Problematik der Hämodilution.

Für die zahlreichen Ratschläge im Verlauf der Arbeit bin ich ihm stets zu Dank verpflichtet.

Mein besonderer Dank gilt Herrn P. D. Dr. K. Meßmer. Neben der Einführung in experimentelle Arbeitsmethoden verdanke ich ihm die Einsicht, daß die wertvollsten Anregungen stets in qualifizierter Kritik enthalten sind.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen des Institutes, besonders Fräulein R. Pfeiffer, danke ich für ihre Mithilfe und Geduld bei der Durchführung der Versuche.

LEBENS LAUF

Am 17. Juni 1944 wurde ich als viertes Kind des Univ. Professors Dr. Paul Sunder-Plassmann und seiner Ehefrau Rose, geb. Bierschenk, in Harixbeck bei Münster/Westf. geboren. Ab 1950 besuchte ich die Volksschule in Münster, anschließend das humanistische Gymnasium Paulineum in Münster.

Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1963 an der Wilhelmsuniversität in Münster, wo ich nach zwei Semestern das Vorphysikum und nach fünf Semestern das Physikum bestand.

Während des klinischen Studiums an der Ludwig Maximilians-Universität in München erfolgten Famulaturen an der Chirurgischen Universitätsklinik in Münster und am Institut für Experimentelle Chirurgie in München.

Das Staatsexamen beendete ich im Februar 1969, und war seither am Gemeindekrankenhaus Oberstdorf/Allgäu auf der chirurgischen Abteilung, der operativen Station der I. Gynäkologischen Universitätsklinik in München und am Institut für Experimentelle Chirurgie an der Chirurgischen Universitätsklinik München als Medizinalassistent tätig.

Seit März 1970 arbeite ich an der I. Medizinischen Universitätsklinik als Medizinalassistent.

